



PCT/FR 2004 / 0 0 0 7 8 5

REÇU 26 JUIL. 2004

OMPI PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Best Available Copy

Fait à Paris, le 31 MARS 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI Direct 0 825 33 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE 75 INPI PARIS
LIEU

0303924

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

31 MARS 2003

Vos références pour ce dossier

(facultatif) RS Cas 333 - AB/CG

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés d'imidazo-pyridine et leur utilisation en tant que médicament.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☐ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)

Prénoms

Forme juridique

Société par Actions Simplifiée

N° SIREN

3 0 8 1 9 7 1 8 5

Code APE-NAF

7 4 1 J

Domicile
ou
siège

Rue

42 rue du Docteur Blanche

Code postal et ville

7 5 0 1 6 PARIS

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

01 44 30 43 43

N° de télécopie (facultatif) 01 44 30 43 21

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS LIEU 0303924 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		BOURGOUIN
Prénom		André
Cabinet ou Société		BEAUFOR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 11878
Adresse	Rue	24 rue Erlanger
	Code postal et ville	75 171 PARIS CEDEX 16
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01 44 96 10 10
N° de télécopie (facultatif)		01 44 96 13 42
Adresse électronique (facultatif)		andre.bourgouin@beaufor-ipsen.com
7 INVENTEUR(S) Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [] [] [] [] []
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO

Nouveaux dérivés d'imidazo-pyridine et leur utilisation en tant que médicament

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazo-pyridine. Ces produits ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particulièrement intéressants
5 pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

Les mélanocortines représentent un groupe de peptides qui dérivent d'un même
10 précurseur, la proopiomélanocortine (POMC), et qui sont structurellement proches : l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone stimulante des mélanocytes α (α -MSH), la β -MSH et la γ -MSH (Eipper B.A. et Mains R.E., *Endocr. Rev.* 1980, 1, 1-27). Les mélanocortines exercent de nombreuses fonctions physiologiques. Elles stimulent la synthèse des stéroïdes par la cortico-surrénale et la synthèse d'eumélanine
15 par les mélanocytes. Elles régulent la prise de nourriture, le métabolisme énergétique, la fonction sexuelle, la régénération neuronale, la pression sanguine et la fréquence cardiaque, ainsi que la perception de la douleur, l'apprentissage, l'attention et la mémoire. Les mélanocortines possèdent également des propriétés anti-inflammatoires et anti-pyrétiques, et contrôlent la sécrétion de plusieurs glandes endocrines ou
20 exocrines telles les glandes sébacées, lacrymales, mammaires, la prostate et le pancréas (Wikberg J.E. et al. *Pharmacol. Res.* 2000, 42, 393-420 ; Abdel-Malek Z.A., *Cell. Mol. Life. Sci.* 2001, 58, 434-441).

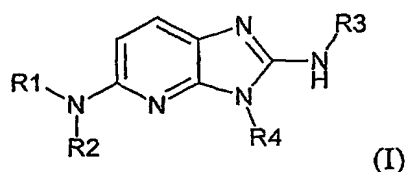
Les effets des mélanocortines sont médiés par une famille de récepteurs membranaires spécifiques à sept domaines transmembranaires et couplés aux protéines G. Cinq sous-
25 types de récepteurs, nommés MC1 à MC5, ont été clonés et caractérisés à ce jour. Ces récepteurs diffèrent par leur distribution tissulaire et par l'affinité des différentes mélanocortines, les récepteurs MC2 ne reconnaissant que l'ACTH. La stimulation des récepteurs des mélanocortines active l'adénylate cyclase avec production d'AMP

cyclique. Si les rôles fonctionnels spécifiques de chacun des récepteurs ne sont totalement élucidés, le traitement de désordres pathologiques ou de maladies peut être associé à une affinité pour certains sous-types de récepteurs. Ainsi l'activation des récepteurs MC1 a été associée au traitement des inflammations, alors que leur blocage
 5 a été associé au traitement de cancers cutanés. Le traitement des troubles de la nutrition a été associé aux récepteurs MC3 et MC4, le traitement de l'obésité par les agonistes et le traitement de la cachexie et de l'anorexie par les antagonistes. D'autres indications associées à l'activation des récepteurs MC3 et MC4 sont les troubles de l'activité sexuelle, les douleurs neuropathiques, l'anxiété, la dépression et les toxicomanies.
 10 L'activation des récepteurs MC5 a été associée au traitement de l'acné et des dermatoses.

Des efforts de recherche sont donc dédiés à la découverte de composés non peptidiques de faibles poids moléculaires, bio-disponibles par voie orale, puissants agonistes ou antagonistes des récepteurs de mélanocortine.

15 Les déposants ont trouvé que les nouveaux composés de formule générale (I) décrits ci-après possèdent une bonne affinité pour les récepteurs des mélanocortines. Ils agissent préférentiellement sur les récepteurs MC4. Lesdits composés, agonistes ou antagonistes des récepteurs des mélanocortines, peuvent être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des
 20 mélanocortines sont impliqués tels que les exemples suivants : les états inflammatoires, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur neuropathique. On peut également citer les troubles mentaux (l'anxiété, la dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les mélanomes).

25 L'invention a donc pour objet un composé de formule générale (I)



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8) alkyle éventuellement substitué par hydroxy ; (C_2-C_6) alkényle, un bicycloalkyle ou un radical
5 de formule $-(CH_2)_n-X_1$ ou $-X-(CH_2)_{n'}-X'_1$;

X représente $-C(O)-$ ou $-C(S)-NH-$;

X_1 représente un radical (C_1-C_6) alkoxy, (C_3-C_7) cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux (C_3-C_7) cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant
10 éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_{n_1}-V_1-Y_1$, halo, nitro et cyano ;

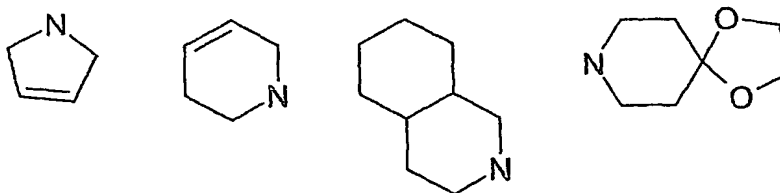
V_1 représente $-O-$, $-S-$ ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, ou aryle ;

15 n et n' représentent un entier de 0 à 6 et n_1 un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy) ;

X'_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_3-C_7) cycloalkyle ; ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents
20 choisi parmi : halo, nitro, cyano, (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C_1-C_6) alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou
25 plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) hydroxyalkyle, (C_1-C_6) alkoxy-carbonyle, $-(CH_2)_{n''}-A$, $-C(O)-NV_1'Y_1'$, et hétérocycloalkyle ; ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical de formule :



V_1' et Y_1' représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle ;

A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano, (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C_1-C_6) alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

n'' représente un entier de 0 à 2 ;

R_3 représente $-(CH_2)_p-Z_3$ ou $-C(O)-Z'_3$

Z_3 représente un radical (C_1-C_6) alkyle, (C_2-C_6) alkényle, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy-carbonyle, (C_1-C_6) alkyl-amino-carbonyle, (C_3-C_7) cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

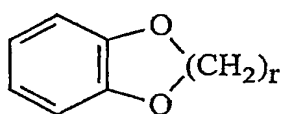
les radicaux (C_3-C_7) cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C_1-C_6) alkyle identiques ou différents,

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, azido ou $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$;

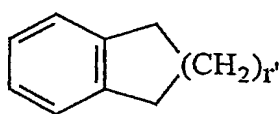
V_3 représente $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$, $-NH-C(O)-NR'_3-$, - ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien Z_3 représente un radical de formule



$r=1, 2$



$r'= 1, 2$

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$;

5 V'_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR'_3-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NR'_3- ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) alkoxy ;

p, p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

10 R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6) alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6) alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

15 W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8) alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-Z_4$;

20 Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_1-C_8) alkyle, (C_2-C_6) alkényle ; (C_3-C_7) cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants (C_1-C_6) alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle, aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_s-V_4-Y_4$, halo et nitro ;

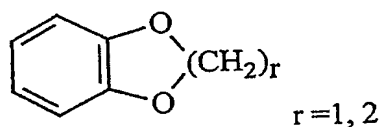
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, -NV'_4- ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle ;

5 s'' représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle
10 (lorsqu'il n'est pas donné plus de précision), représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, neopentyle, 2,2-diméthyl-propyle, hexyle, isohexyle ou
15 1,2,2-triméthyl-propyle. Le terme (C_1-C_8) alkyle désigne un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels les radicaux contenant de 1 à 6 atomes de carbone tels que définis ci-dessus mais également heptyle, octyle, 1,1,2,2-tétraméthyl-propyle, 1,1,3,3-tétraméthyl-butyle. Le terme hydroxyalkyle désigne les radicaux dans
20 lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple hydroxyméthyle, hydroxyéthyle.

Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison), comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butényle ou pentényle.

Le terme alkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le terme alkoxy-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle.

Le terme (C₃-C₇)cycloalkyle désigne un système monocyclique carboné saturé comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, et de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 2 à 9 atomes de carbone et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemple d'hétérocycloalkyle, on peut citer les cycles contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine, pipéridine, pipérazine, azépane (azacycloheptane), azacyclooctane, diazépane, morpholine, décahydroisoquinoline (ou décahydroquinoline) mais également les cycles ne contenant aucun atome d'azote tels que tétrahydrofurane ou tétrahydrothiophène.

Le terme bicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 9 atomes de carbone, tel que bicyclo-heptane comme par exemple bicyclo[2,2,1]heptane, ou bicyclo-octane comme par exemple bicyclo[2,2,2]octane ou bicyclo[3,2,1]octane. Le terme hétérobicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 8 atomes de carbone et au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. Comme exemple d'hétérobicycloalkyle, on peut citer les aza-bicycloheptane et aza-bicyclooctane tels que 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane, 2-aza-bicyclo[2,2,2]octane ou 6-aza-bicyclo[3,2,1]octane.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle, naphtyle ou fluorényle. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents

choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, triazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, indolyle, benzoxadiazole, carbazolyle mais également les radicaux ne contenant pas d'atome d'azote tels que thiényle, benzothiényle, furyle, benzofuryle ou pyranyle. Le terme aralkyle (arylalkyle) désigne de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle ou phénéthyle.

- 10 Dans la présente demande également, le radical $(CH_2)_i$ (i entier pouvant représenter n , n' , n'' , n_1 , p , p' , p'' , s , s' et s'' tels que définis ci-dessus), représente une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, de i atomes de carbone.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

De préférence, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus et dans laquelle

- R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8) alkyle, un bicycloalkyle ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$ ou $-X-(CH_2)_n-X'_1$;

X représente $-C(O)-$ ou $-C(S)-NH-$;

X_1 représente un radical (C_1-C_6) alkoxy, (C_3-C_7) cycloalkyle ou hétéroaryle ;

X'_1 représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, (C_3-C_7) cycloalkyle ou aryle ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkoxy-carbonyle et $-(CH_2)_n-A$;

- 5 A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et (C_1-C_6) alkyle ;

n représente un entier de 0 à 3 ;

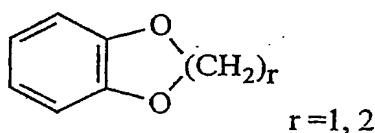
R_3 représente $-(CH_2)_p-Z_3$ ou $-C(O)-Z'_3$

- 10 Z_3 aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$;

V_3 représente $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$ ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

- 15 ou bien Z_3 représente un radical de formule



Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$;

V'_3 représente $-O-$ ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle ;

- 20 R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

p , p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$.

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8) alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-Z_4$;

- 5 Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_1-C_8) alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_{s''}-V_4-Y_4$;

V_4 représente $-O-$;

- 10 Y_4 représente un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

s'' représente un entier de 0 à 4 ;

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier,

et plus particulièrement

- 15 le radical cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle et cyclohexyle ; et/ou

le radical bicycloalkyle est le bicyclo[2,2,1]heptane, et/ou

le radical hétéroaryle est le radical furyle, et/ou

le radical aryle est le radical phényle, et/ou

l'hétérobicycloalkyle est le 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane, et/ou

- 20 l'hétérocycloalkyle est choisi parmi pipéridine et pipérazine.

De manière très préférentielle également, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus et dans laquelle

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8) alkyle ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

X_1 représente un radical (C_3-C_7) cycloalkyle ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un
5 hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants (C_1-C_6) alkyle identiques ou différents ; et/ou

R_3 représente $-(CH_2)_p-Z_3$

Z_3 représente un radical (C_1-C_6) alkoxy-carbonyle, (C_1-C_6) alkyl-amino-carbonyle, ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques
10 ou différents choisis parmi : nitro et $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$;

V_3 représente $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$ ou $-NH-C(O)-NR'_3-$;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

15 R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

p et p' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ; et/ou

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6) alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

20 W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8) alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_7) cycloalkyle ;

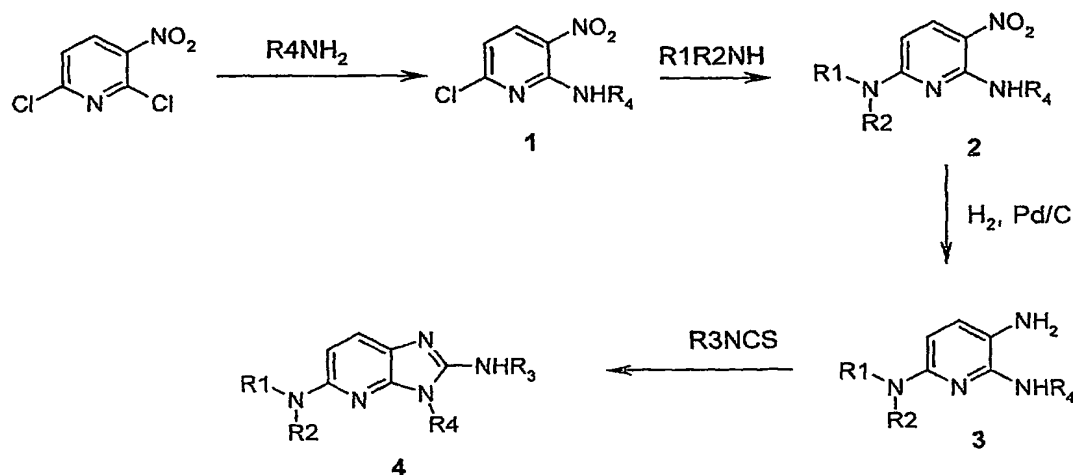
s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

et plus particulièrement le cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle et cyclohexyle, et/ou l'hétérocycloalkyle est choisi parmi : pyrrolidine, pipéridine, morpholine, pipérazine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

Dans la présente demande, le symbole \rightarrow * correspond au point de rattachement du radical. Lorsque le site de rattachement n'est pas précisé sur le radical, cela signifie que le rattachement s'effectue sur un des sites disponibles de ce radical pour un tel rattachement.

Suivant les définitions des groupes variables R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , les composés selon l'invention peuvent être préparés en phase liquide selon les différentes procédures A à E décrites ci-dessous.

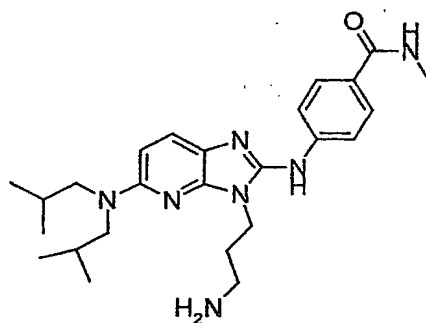
A. Préparation selon le schéma réactionnel A :



Comme décrit dans le schéma A, le 2,6-dichloro-3-nitropyridine peut être traité par une amine primaire en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire ou une base inorganique tel que le carbonate de potassium ou césium, dans un solvant aprotique apolaire tel que le toluène à une température voisine de 20° C pendant 3-18 heures pour donner le composé (1). Le dérivé chloré (1) peut réagir avec une amine primaire ou secondaire, en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire ou une base inorganique tel que le carbonate de potassium ou césium, dans un solvant aprotique polaire tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'HMPA à une température de 20-70° C pendant 2-18 heures pour conduire au composé (2). La

fonction nitro du composé 2) est réduite par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (3). Le dérivé (3) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (4). Alternativement, le dérivé (3) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80°C pour conduire à (4).

Exemple A1 : chlorhydrate de 4-{[3-(3-aminopropyl)-5-(diisobutylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-methylbenzamide



Etape 1 : *tert*-butyl 3-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]propylcarbamate

A la 2,6-dichloro-3-nitropyridine (8 g, 1 éq) en solution dans le toluène (150 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (5,4 g, 1,2 éq) et le *tert*-butyl-*N*(2-aminopropyl)carbamate (6,8 g, 1 éq). Après 6 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau (80 ml) et de dichlorométhane (200 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis

concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7 :3), donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (11,4 g ; 92 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 330,7 ; m/z = 331,1 (MH+)

- 5 RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,36 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,99 (dd, 2H), 3,51 (dd, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,75 (t, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 3-{{6-(diisobutylamino)-3-nitropyridin-2-yl}amino}propyl carbamate

- A une solution de *tert*-butyl 3-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]propylcarbamate
10 (2 g, 1 éq) dans l'acétonitrile (100 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (1,31 g, 1,5 éq) et la diisobutylamine (981 mg, 1,2 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane (200 ml) et l'eau (90 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées
15 avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7 :3 à 1 :1), donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (2,46 g ; 95 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 437,6 ; m/z = 438,3 (MH+)

- 20 RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,86 (m, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,98 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 6,20 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,85 (t, 1H).

Etape 3 : *tert*-butyl 3-[5-(diisobutylamino)-2-({4-[(methylamino)carbonyl]phenyl}amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]propylcarbamate

- 25 Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 3-{{6-(diisobutylamino)-3-nitropyridin-2-yl}amino}propylcarbamate (63 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 3 :1 (1,5 ml), et le palladium sur charbon 10 % (7 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars)

à une température d'environ 20° C, le mélange est filtré sur célite dans un tube à hémolyse contenant une solution de 4-isothiocyanato-*N*-méthylbenzamide (43 mg, 1,2 éq) dans le tétrahydrofurane (1 ml). Au filtrat ainsi obtenu est additionnée la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 237 mg, 3 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures, refroidi à température ambiante puis filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1 : 1 à acétate d'éthyle 100 %) donne le composé attendu (53 mg ; 65 % rendement).

10 SM/CL : MM calculée = 551,7 ; m/z = 552,3 (MH+)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,88 (d, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,76 (d, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (AB, 2H), 7,85 (AB, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,97 (s, 1H).

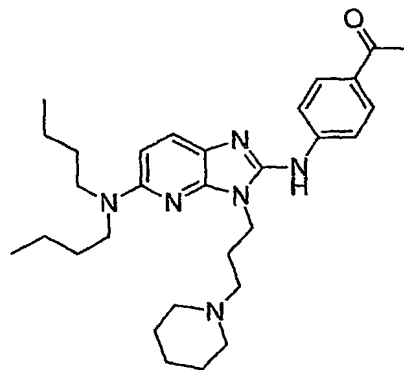
Etape 4 : chlorhydrate de 4-{[3-(3-aminopropyl)-5-(diisobutylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-méthylbenzamide

15 A une solution de *tert*-butyl 3-[5-(diisobutylamino)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl]phenyl}amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]propylcarbamate (51 mg) dans l'acétate d'éthyle (0,5 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther (1N, 2 ml). Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est
20 filtré et le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (50 mg ; 95 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 451,6 ; m/z = 452,3 (MH+)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,88 (d, 12H), 2,10-2,19 (m, 4H), 2,79 (d, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,94 (m, 5H), 8,45 (m, 2H).

Exemple A2 : chlorhydrate de 1-(4-{[5-(dibutylamino)-3-(3-piperidin-1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}phenyl)ethanone



Etape 1 : 6-chloro-3-nitro-*N*-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridin-2-amine

- 5 A la 2,6-dichloro-3-nitropyridine (500 mg, 1 éq) en solution dans le toluène (10 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (540 mg, 1,5 éq) et la 3-piperidino-propylamine (420 mg, 1 éq). Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau (20 ml) et de dichlorométhane (70 ml). Après décantation et extractions, les
- 10 phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 3 :7 à acétate d'éthyle 100 %), donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (473 mg ; 61 % rendement).
- 15 SM/CL : MM calculée = 298,8 ; m/z = 299,1 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,37 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 2,34 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Etape 2 : *N*⁶,*N*⁶-dibutyl-3-nitro-*N*²-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridine-2,6-diamine

- A une solution de 6-chloro-3-nitro-*N*-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridin-2-amine (59 mg, 1 éq) dans l'acétonitrile (3 ml) sont successivement additionnés le carbonate de
- 20 potassium (54 mg, 2 éq) et une solution de dibutylamine (30 mg, 1,2 éq) dans l'acétonitrile (2 ml). Le mélange est chauffé a reflux pendant 15 heures puis refroidi à

température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane (200 ml) et l'eau (90 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1 : 1 à acétate d'éthyle 100 %), donne le composé attendu (73 mg ; 95 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 391,6 ; m/z = 392,2 (MH⁺)

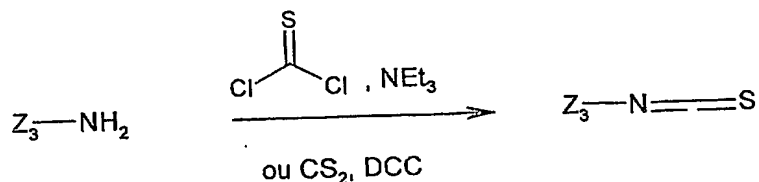
Etape 3 : chlorhydrate de 1-(4-{[5-(dibutylamino)-3-(3-piperidin-1-ylpropyl)-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}phenyl)ethanone

10 Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le N⁶,N⁶-dibutyl-3-nitro-N²-(3-piperidin-1-ylpropyl)pyridine-2,6-diamine (70 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ méthanol 3 : 1 (2 ml), et le palladium sur charbon 10 % (7 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le mélange est filtré sur célite dans un tube à hémolyse
15 contenant une solution de 4-isothiocyanato-N-méthylbenzamide (43 mg, 1,2 équ) dans le tétrahydrofurane (1 ml). Au filtrat ainsi obtenu est additionnée la résine N-cyclohexylcarbodiimide-N-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 284 mg, 3 équ). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures, refroidi à température ambiante puis filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous
20 pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane / méthanol 9 : 1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (72 mg).

25 SM/CL : MM calculée = 504,7 ; m/z = 505,2 (MH⁺)

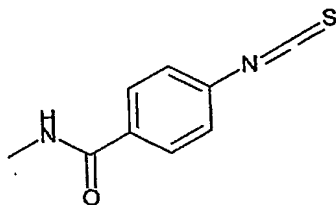
RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,92 (t, 6H), 1,34 (m, 5H), 1,55 (m, 4H), 1,77 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 4,48 (t, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,06 (m, 2H), 10,62 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Préparation d'isothiocyanates non commerciaux :



Une amine primaire peut être convertie en isothiocyanate, par traitement avec du thiophosgène en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 0-20° C pendant 0,3 à 2 heures, ou alternativement par traitement avec du disulfure de carbone et du cyclohexylcarbodiimide supporté sur une résine ou non dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 0-70° C pendant 0,3 à 15 heures.

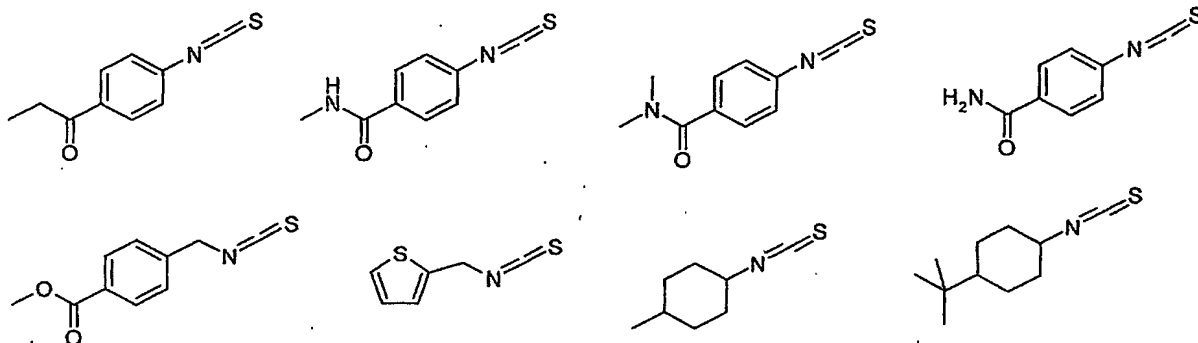
10 Préparation du 4-isothiocyanato-*N*-méthylbenzamide



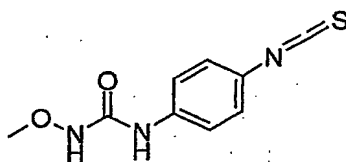
A une solution refroidie à 0° C, de 4-amino-*N*-méthylbenzamide (2 g, 1 éq) et de triéthylamine (5,6 ml, 3 éq) dans le tétrahydrofurane (260 ml) est additionné goutte à goutte le thiophosgène (1,13 ml, 1,1 éq). Le mélange est agité 30 min à 0° C puis le bain froid est retiré et l'agitation est poursuivie 30 min supplémentaires. Le mélange est additionné d'eau (100 ml) et d'éther diéthylique (250 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange dichlorométhane / éther de pétrole (2,2 g ; 86 % rendement).

20 RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 2,77 (d, 3H), 7,51 (AB, 2H), 7,88 (AB, 2H), 8,52 (m, 1H).

Selon la même procédure que celle décrite pour le *N*-(4-isothiocyanatophenyl)acetamide, les isothiocyanates suivants ont été préparés :



5 Préparation de *N*-(4-isothiocyanatophenyl)-*N*'-methoxyurea

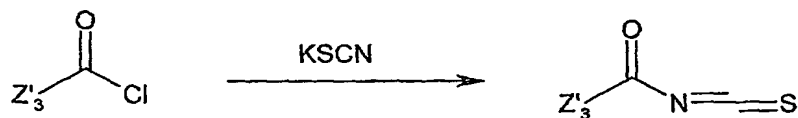


- A une solution refroidie à 0° C de *tert*-butyl 4-aminophénylcarbamate (1,04 g) dans le dichlorométhane anhydre (100 ml) est additionné le CDI (1,62 g, 2 éq). Le mélange est ramené à une température de 20° C et est agité à cette température pendant 15 heures.
- 10 Au milieu réactionnel refroidi à 0° C sont successivement additionnés la triéthylamine (7 ml, 10 éq) suivie du chlorhydrate de *O*-méthylhydroxylamine (4,2 g, 10 éq). Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de chloroforme. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur
- 15 Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour conduire au *tert*-butyl 4-[[[(methoxyamino)carbonyl]amino]phénylcarbamate (1,33 g). Une suspension de ce dérivé dans l'acétate d'éthyle est traversée par un flux d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à ce que la réaction soit totale. Le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'éther diéthylique et séché pour conduire au chlorhydrate de *N*-(4-aminophenyl)-
- 20 *N*'-methoxyurea (1 g).

A une solution refroidie à 0° C, de chlorhydrate de *N*-(4-aminophenyl)-*N'*-methoxyurea (1 g) et de triéthylamine (3,2 ml, 5 éq) dans le tétrahydrofurane (90 ml) est additionné goutte à goutte le thiophosgène (0,38 ml, 1,1 éq). Le mélange est agité 15 min à 0° C puis est additionné d'eau et d'éther diéthylique. Après décantation et extractions, les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 7 :3 à 3 :7) donne le composé attendu (630 mg ; 62 % rendement).

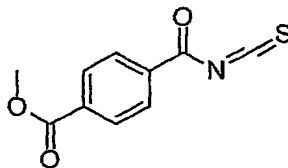
RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 3,61 (s, 3H), 7,34 (AB, 2H), 7,67 (AB, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Préparation d'acyl-isothiocyanates non commerciaux :



Les acyl-isothiocyanates peuvent être préparés à partir des chlorures d'acides correspondants par traitement avec du thiocyanate de potassium dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile à une température de 0-60° C pendant 0,2-5 heures.

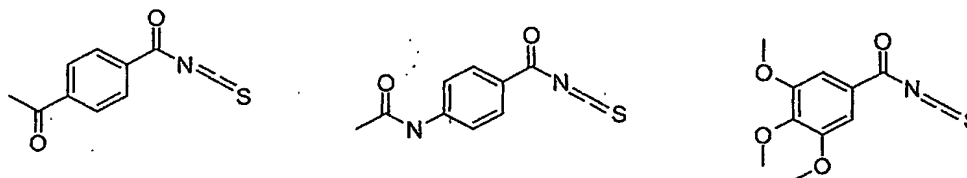
Methyl-4-isothiocyanatocarbonylbenzoate



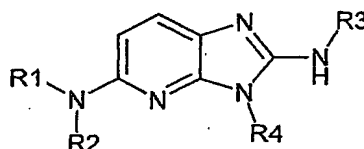
A une solution de méthyl-4-chlorocarbonylbenzoate (2 g) dans l'acétonitrile (30 ml) est additionné le thiocyanate de potassium (1,08 g, 1,1 éq). Après 1 heure d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 1 :1) pour donner le composé attendu (2,1 g ; 95 % rendement).

RMN (^1H , 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 3,88 (s, 3H), 8,0 (m, 4H).

Selon la même procédure que celle décrite pour le méthyl-4-isothiocyanatocarbonylbenzoate, les isothiocyanates suivants ont été préparés :

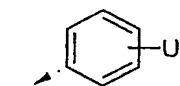


- 5 Selon le schéma réactionnel A et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du chlorhydrate de 4-[[3-(3-aminopropyl)-5-(diisobutylamino)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino]-N-méthylbenzamide ou du chlorhydrate de 1-(4-[[5-(dibutylamino)-3-(3-piperidin-1-ylpropyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino] phenyl)ethanone, les composés suivants ont été préparés :



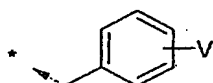
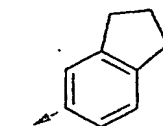
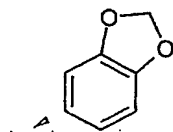
10

dans lesquels $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$ représente l'un des radicaux ci-après :

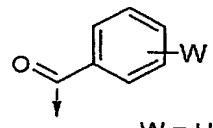
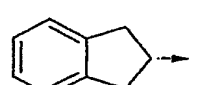
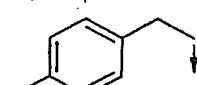
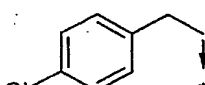
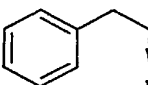
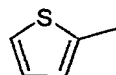
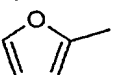
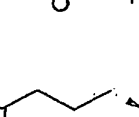
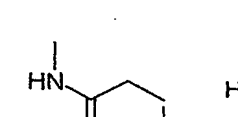
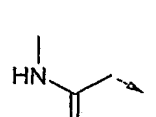
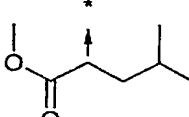
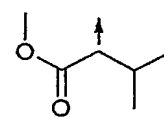
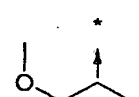
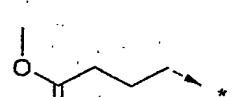
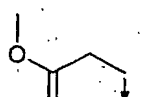
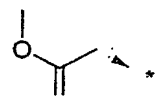
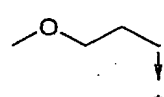
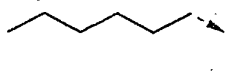
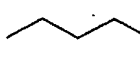
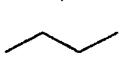
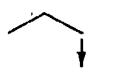
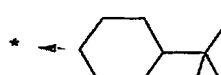
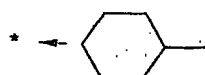
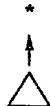
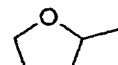
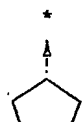
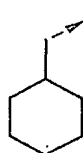
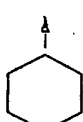
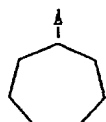


1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :

U = H, F, Cl, Br, I, NO₂, OMe, SMe, Me, Et, iPr, tBu, CF₃, OCF₃, C(O)OMe, C(O)OEt, C(O)Me, C(O)Et, NHC(O)Me, C(O)NHMe, C(O)NH₂, NHC(O)NHMe, NHC(O)NHOMe

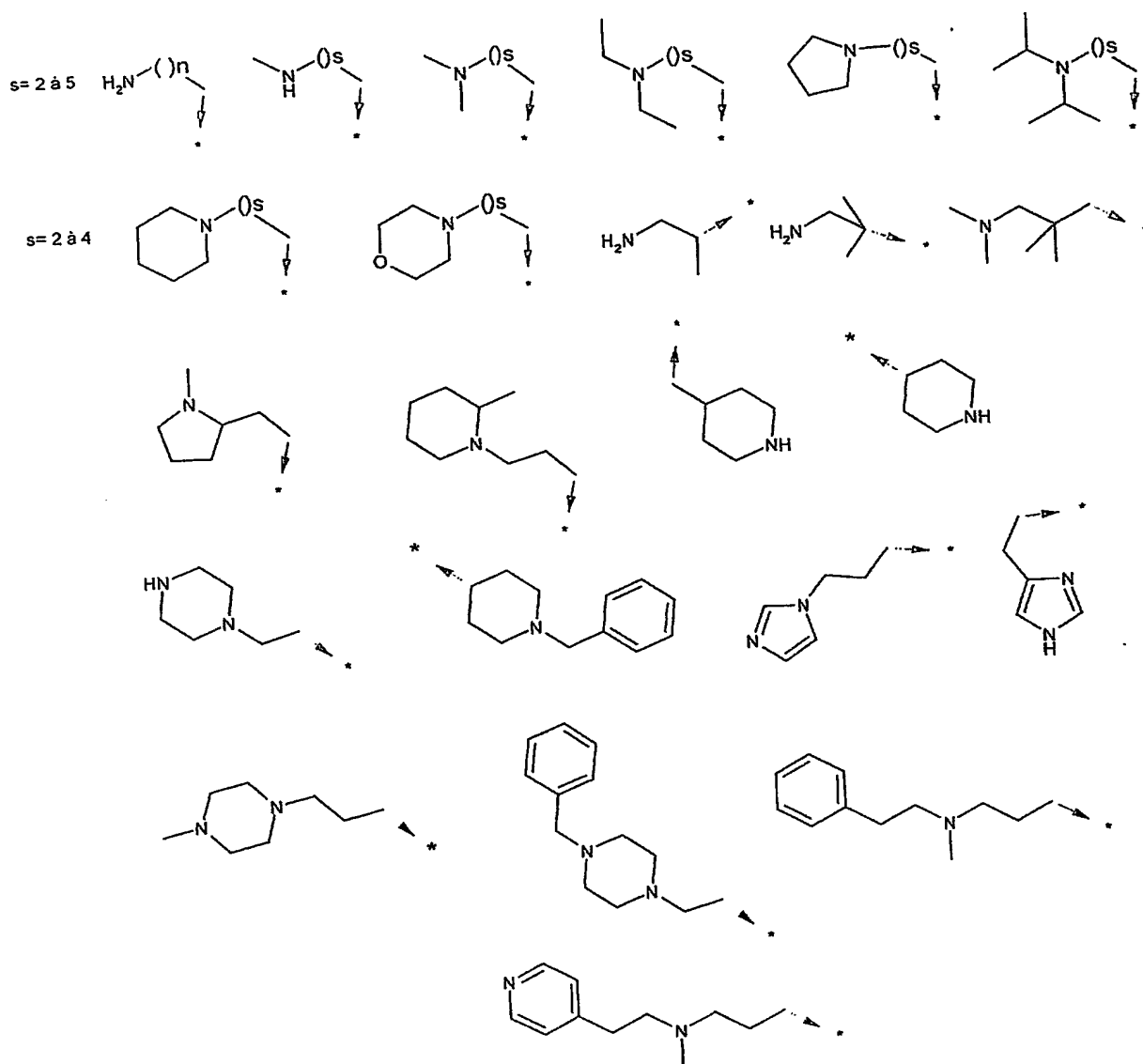


V = H, F, Cl, Br, I, NO₂, OMe, SMe, Me, Et, iPr, CF₃, OCF₃, C(O)OMe, C(O)OEt, C(O)Me, C(O)Et, C(O)NHMe



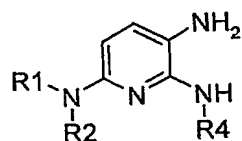
W = H, F, Cl, Br, NO₂, Me, OMe, OEt, CF₃, OCF₃, tBu, C(O)Me, C(O)OMe, C(O)NHMe

et R₄ représente l'un des radicaux ci-après :



La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite le composé de

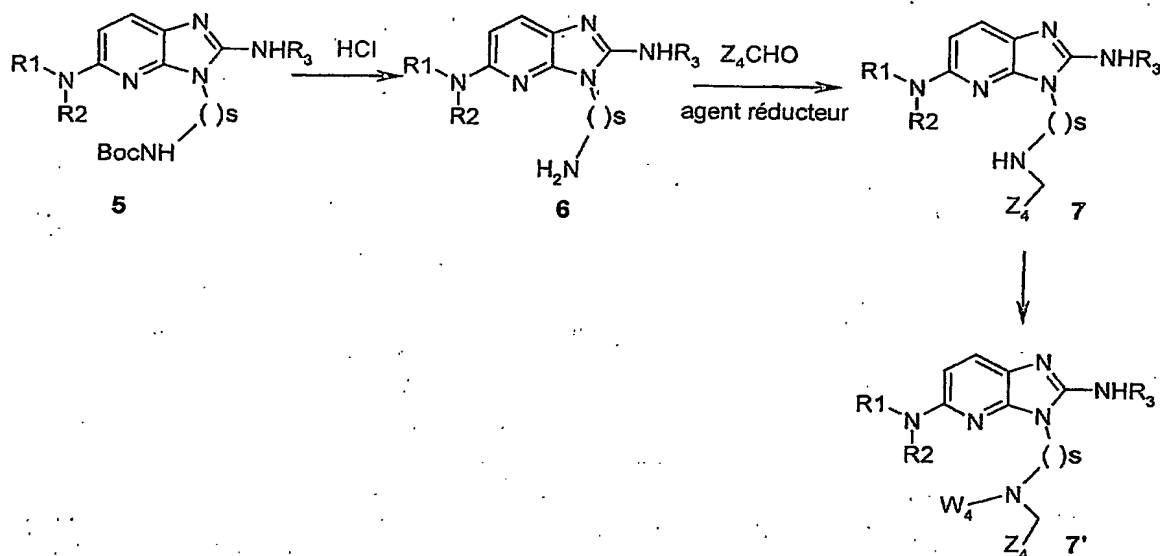
5 formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 ont la signification indiquée ci-dessus, par un isothiocyanate de formule générale $R_3\text{N}=\text{C}=\text{S}$ dans lequel R_3 a la signification ci-dessus, en présence de

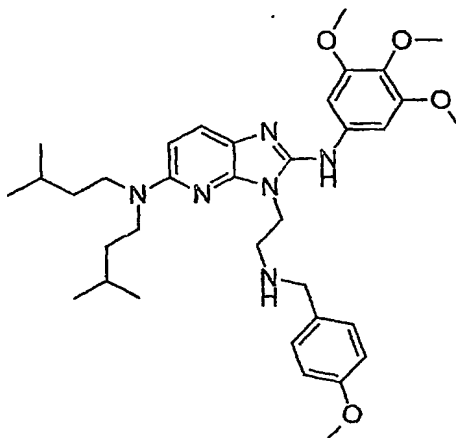
diisopropylcarbodiimide ou de résine *N*-cyclohexylcarbodiimide ou d'oxyde de mercure (II) jaune en présence de soufre, pendant une durée de 3 à 48 heures, dans un solvant protique ou aprotique.

B. Préparation selon le schéma réactionnel B :



Comme décrit dans le schéma B, le dérivé (5), préparé selon le schéma réactionnel A peut être traité par un acide organique ou inorganique comme l'acide trifluoroacétique ou l'acide chlorhydrique (aqueux ou sous forme gazeuse) dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, l'éther diéthylique ou l'acétate d'éthyle à une température de 0-20° C pendant 0,5 à 5 heures, pour conduire à l'amine (6). L'amine (6) peut réagir avec un aldéhyde dans un solvant protique ou aprotique, tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofur ou le méthanol, pendant 1 à 15 heures à une température de 0-50° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur supporté sur une résine ou non, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium ou borohydrure supporté sur une résine, avec ou sans la présence d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20 à 50° C pendant une durée de 0,2 à 5 heures, pour conduire au composé (7). L'amine secondaire (7) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (7').

Exemple B1 : 3-{2-[(4-methoxybenzyl)amino]ethyl}-*N*⁵,*N*⁵-bis(3-methylbutyl)-*N*²-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine



Etape 1 : *tert*-butyl 2-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]ethylcarbamate

5 A la 2,6-dichloro-3-nitropyridine (10,2 g, 1 éq) en solution dans le toluène (200 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (8,3 g, 1,2 éq) et le *tert*-butyl-*N*(2-aminoéthyl)carbamate (8 g, 1 éq). Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau (130 ml) et de dichlorométhane (250 ml). Après décantation et
10 extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7 :3), donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (12,5 g ; 79 % rendement).

15 SM/CL : MM calculée = 316,7 ; m/z = 317,1 (MH⁺)

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,34 (s, 9H), 3,19 (dd, 2H), 3,56 (dd, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,68 (t, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 2-({6-[bis(3-methylbutyl)amino]-3-nitropyridin-2-yl}amino)ethyl carbamate

20 A une solution de *tert*-butyl 2-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]ethylcarbamate (316 mg, 1 éq) dans l'acétonitrile (10 ml) sont successivement additionnés le carbonate

de potassium (207 mg, 1,5 éq) et la diisoamylamine (188 mg, 1,2 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane (50 ml) et l'eau (15 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées
5 avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 9 :1 à 7 :3), donne le composé attendu (430 mg ; 98 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 437,6 ; m/z = 438,3 (MH⁺)

10 RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : 8,91 (d, 12H), 1,35 (s, 9H), 1,45 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 6,10 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,83 (t, 1H).

Etape 4 : *tert*-butyl 2-{5-[bis(3-methylbutyl)amino]-

2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino] -3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-
15 3-yl}ethylcarbamate

Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 2-({6-[bis(3-methylbutyl)amino]-3-nitropyridin-2-yl}amino)ethyl carbamate (400 mg, 1 éq) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (60 ml), et le palladium sur charbon 10 % (40 mg). Après 5 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température
20 d'environ 20° C, le mélange est filtré sur célite dans un ballon contenant le 3,4,5-triméthoxyphényl- isothiocyanate (248 mg, 1,2 éq). Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C puis le résidu est dilué dans le tétrahydrofurane (50 ml) et la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 1,92 g, 4 éq) est additionnée. Le mélange est
25 chauffé à reflux pendant 8 heures puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 9 :1 à 6 :4) donne le composé attendu (324 mg ; 59 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 598,8 ; m/z = 599,4 (MH⁺)

RMN (^1H , 400 MHz, DMSO- d_6) : δ 0,93 (d, 12H), 1,28 (s, 9H), 1,45 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 4,17 (t, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).

5 Etape 5 : 3-(2-aminoethyl)- N^5, N^5 -bis(3-methylbutyl)- N^2 -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine

A une solution de *tert*-butyl 2-{5-[bis(3-methylbutyl)amino]-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl) amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate (300 mg) dans l'acétate d'éthyle (6 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxanne (4N, 3 ml). Après 4 heures d'agitation à une
10 température voisine de 20° C, le mélange est filtré. Le solide obtenu est lavé à l'éther diéthylique. Le chlorhydrate ainsi obtenu est repris dans du dichlorométhane et de l'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme
15 de base libre (237 mg, 95 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 498,7; m/z = 499,3 (MH⁺)

RMN (^1H , 400 MHz, DMSO- d_6) : δ 0,93 (d, 12H), 1,45 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,35 (t, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 4,10 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,44 (d, 1H).

20 Etape 6 : 3-{2-[(4-methoxybenzyl)amino]ethyl}- N^5, N^5 -bis(3-methylbutyl)- N^2 -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine

Une solution de 3-(2-aminoethyl)- N^5, N^5 -bis(3-methylbutyl)- N^2 -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine (83 mg, 1 éq) et de *p*-anisaldéhyde (25 mg, 1 éq) dans le dichlorométhane (1,5 ml) est agitée 6 heures à une
25 température voisine de 20° C. Le mélange est dilué avec du méthanol (2 ml) puis additionné de triacétoxyborohydrure de sodium (70 mg, 2 éq). Après 0,5 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné de dichlorométhane (20 ml) et d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium (10 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la

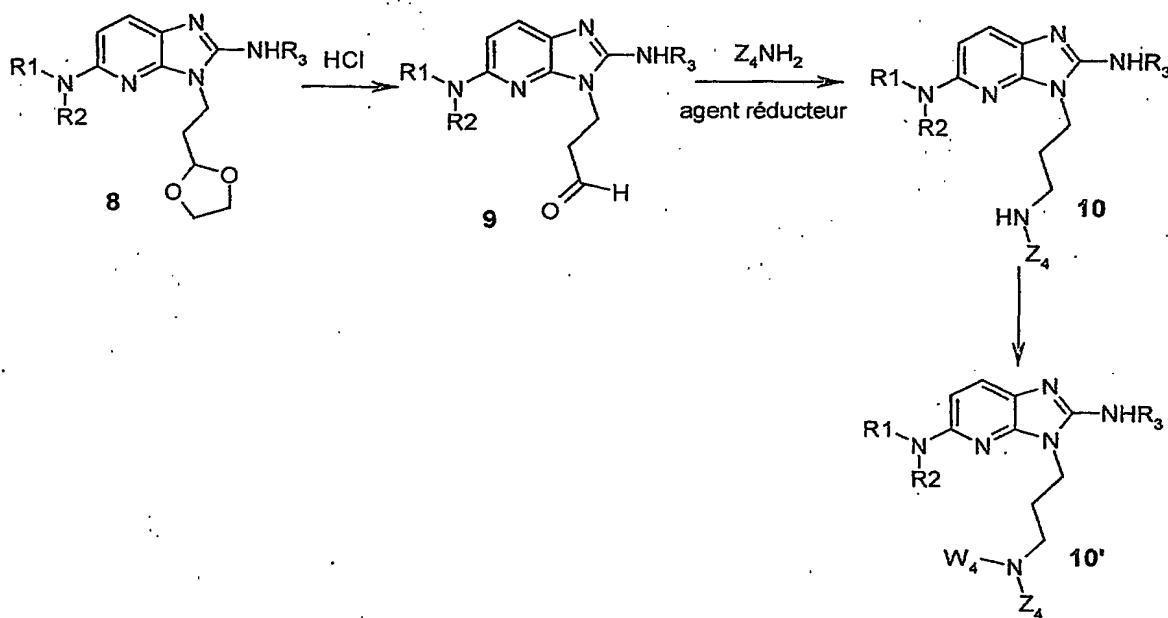
saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40°C . La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1:1 à 2:8) donne le composé attendu (70 mg, 68 % rendement).

5 SM/CL : MM calculée = 618,8 ; m/z = 619,4 (MH^+)

RMN (^1H , 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0,92 (d, 12H), 1,44 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,44 (t, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (m, 8H), 4,19 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 9,90 (m, 1H).

C. Préparation selon le schéma réactionnel C :

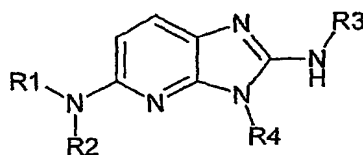
10 Les composés (7) pour lesquels $s = 3$ peuvent également être préparés selon le schéma C suivant :



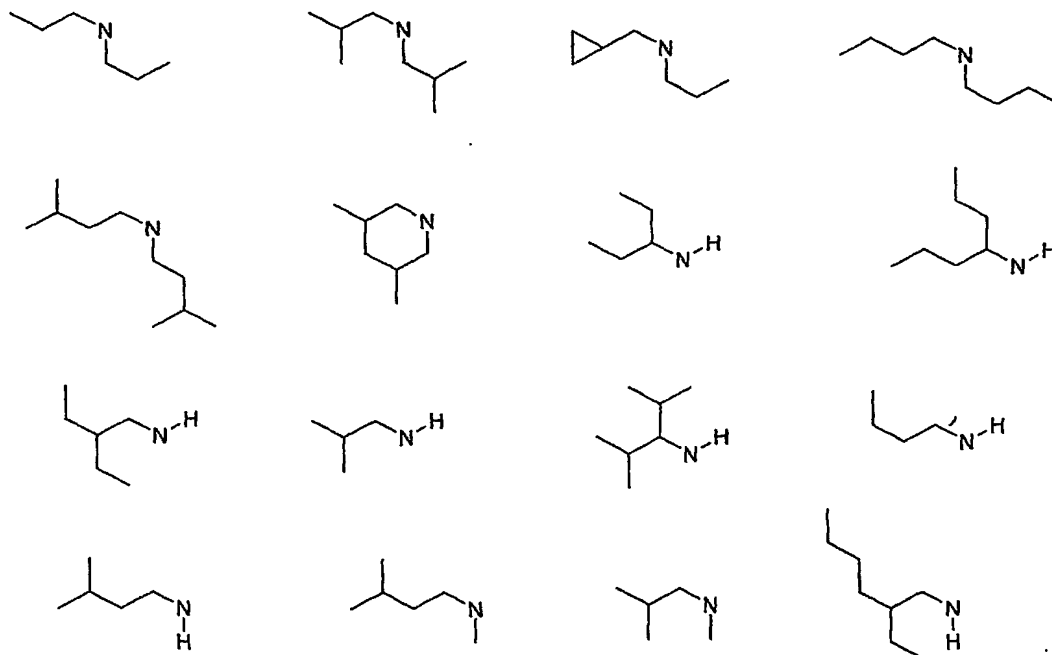
15 Comme décrit dans le schéma C, le dérivé (8) préparé selon le schéma réactionnel A peut être traité soit par un acide organique tel que le tosylate de pyridinium ou l'acide paratoluènesulfonique dans un solvant aprotique tel que l'acétone en présence d'eau, à une température de $20-70^\circ\text{C}$ pendant 2 à 12 heures, soit par un acide inorganique tel que le chlorure d'hydrogène aqueux dans un solvant aprotique tel que le

tétrahydrofuranne à une température de 0-20° C pendant 6 à 18 heures pour conduire au composé (9). L'aldéhyde (9) peut ensuite être traité par une amine dans un solvant protique ou aprotique tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofuranne ou le méthanol pendant 1 à 18 heures à une température de 20° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20-50° C pendant une durée de 0,2 à 6 heures, pour conduire au composé (10). L'amine secondaire (10) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (10').

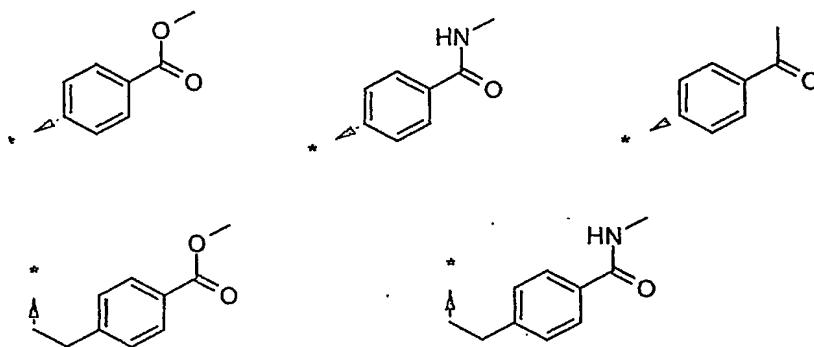
Selon le schéma réactionnel B ou C, les composés suivants ont été préparés :



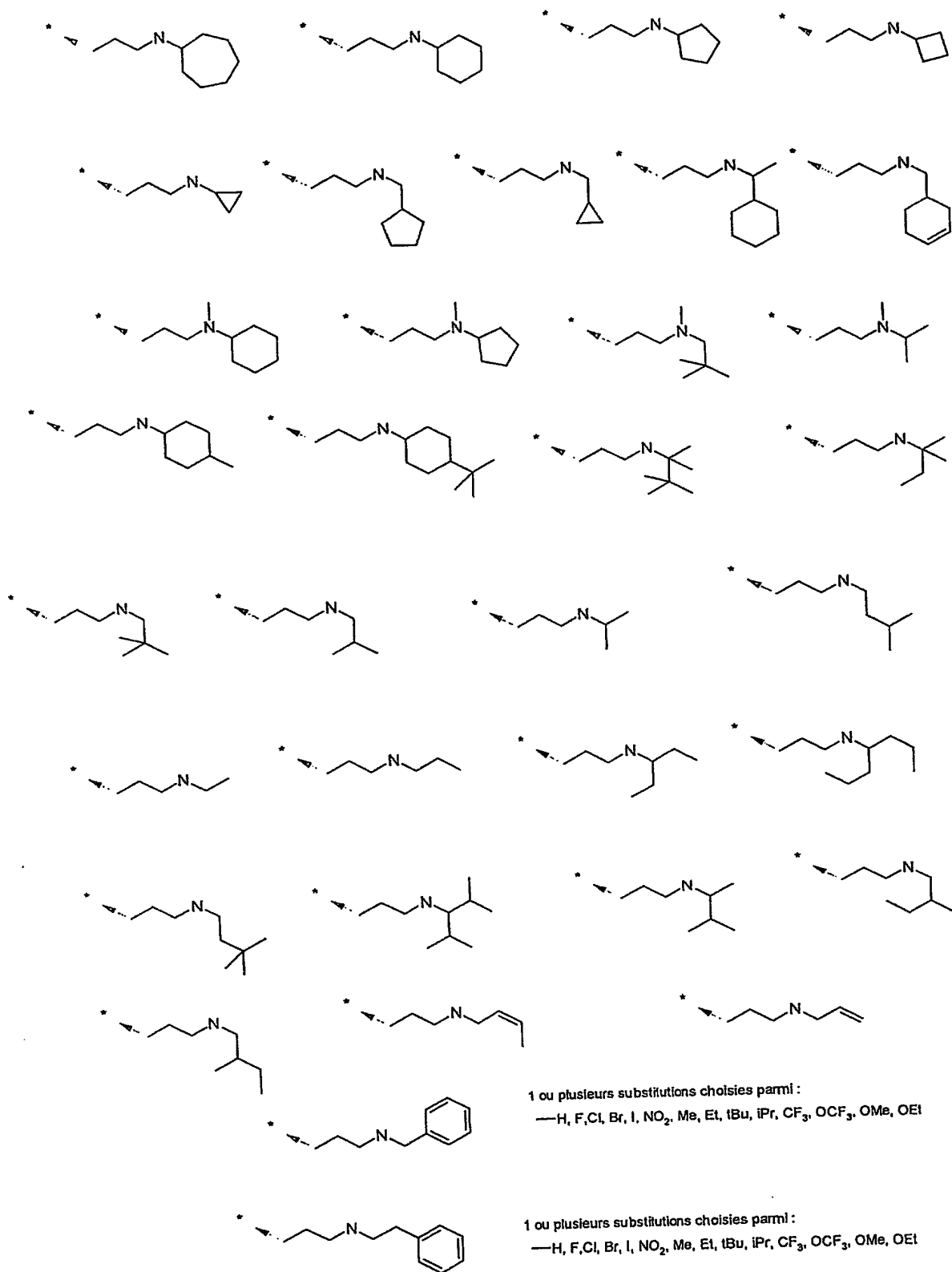
dans lesquels R_1R_2N représente l'un des radicaux ci-après :



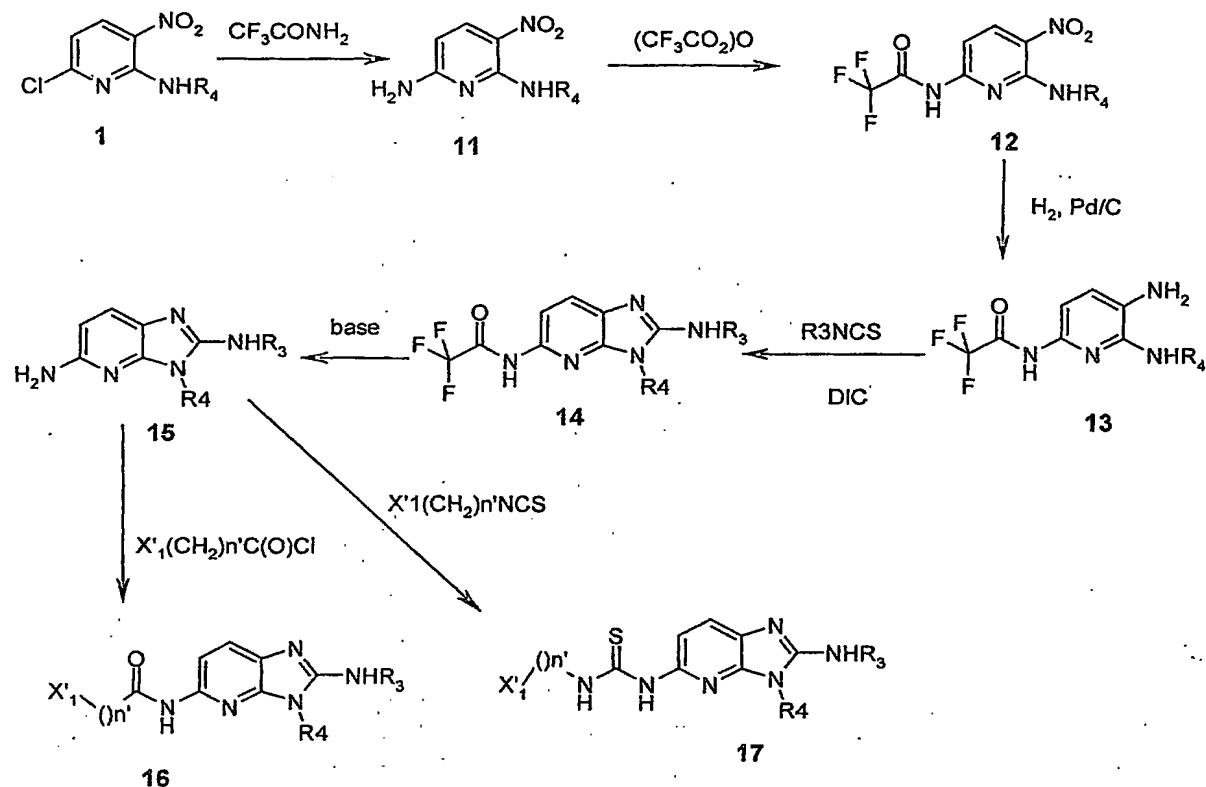
15 R_3 représente l'un des radicaux ci-après :



et R_4 représente l'un des radicaux ci-après :



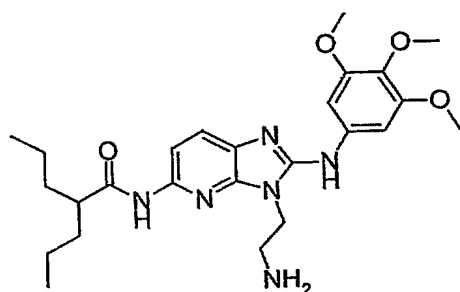
D. Préparation selon le schéma réactionnel D :



Comme décrit dans le schéma D, le dérivé chloré (1) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être converti en aniline (11) par traitement avec du trifluoroacétamide, en présence d'une base inorganique tel que le carbonate de césium ou potassium et d'un catalyseur de transfert de phase tel que le bromure de tétrabutylammonium, dans un solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide, à une température de 80-110° C pendant 2-6 heures. L'aniline (11) peut-être protégée sous forme de trifluoroacétamide par traitement avec de l'anhydride trifluoroacétique en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane à une température de 0-20° C pendant 0,2-2 heures, pour conduire au composé (12). Le dérivé nitro (12) est réduit par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (13). Le dérivé (13) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou

dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (14). Le trifluoroacétamide (14) est hydrolysé en présence de carbonate de potassium ou sodium dans un solvant protique polaire tel que le méthanol ou l'éthanol en présence d'eau, à une température de 50-80° C pendant 8-32 heures pour conduire à l'aniline (15). L'aniline (15) peut réagir avec un chlorure d'acide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou tétrahydrofuranne en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire supportée ou non sur une résine, telle que la triéthylamine ou la résine morpholino-méthylpolystyrène, à une température de 0-40° C pendant 0,3-2 heures pour conduire à l'amide (16). L'aniline (15) peut également réagir avec un isothiocyanate dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne à une température de 20-70° C pendant 5-24 heures pour conduire à la thiourée (17).

Exemple D1 : chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoethyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl}-2-propylpentanamide



Etape 1 : *tert*-butyl 2-[(6-amino-3-nitropyridin-2-yl)amino]ethylcarbamate

A une solution de *tert*-butyl 2-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]ethylcarbamate préparé selon l'exemple B1, (2 g, 1 éq) dans le diméthylformamide (100 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (0,87 mg, 1 éq), le bromure de tétrabutylammonium (0,2 g, 0,1 éq) et le trifluoroacétamide (1,4 g, 2 éq). Le mélange est chauffé 4 heures à 100° C puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C puis le résidu obtenu est additionné d'eau (40 ml) et de dichlorométhane (100 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis

concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 6 :4), donne le composé attendu (1,21 g ; 64 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 297,3 ; m/z = 298,2 (MH⁺)

- 5 RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,35 (s, 9H), 3,17 (dd, 2H), 3,53 (dd, 2H), 5,90 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,88 (t, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 2-({3-nitro-6-[(trifluoroacetyl)amino]pyridin-2-yl}amino)ethyl carbamate

- 10 A une solution refroidie à 0° C de *tert*-butyl 2-[(6-amino-3-nitropyridin-2-yl)amino] ethylcarbamate (840 mg, 1 éq) dans le dichlorométhane (25 ml) sont successivement additionnés la triéthylamine (0,59 ml) puis l'anhydride trifluoroacétique (0,56 ml). Après 1 heure d'agitation à 0° C, le mélange est additionné d'eau (10 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide
15 jaune obtenu est recristallisé dans un mélange dichlorométhane / heptane et lavé à l'éther diéthylique (910 mg ; 81 % rendement).

RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1,31 (s, 9H), 3,22 (dd, 2H), 3,62 (dd, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 11,90 (s, 1H).

- 20 Etape 3 : *tert*-butyl 2-({3-amino-6-[(trifluoroacetyl)amino]pyridin-2-yl}amino) ethyl carbamate

- Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 2-({3-nitro-6-[(trifluoroacetyl)amino]pyridin-2-yl}amino)ethylcarbamate (900 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (120 ml), et le palladium sur charbon 10 % (130 mg). Après 15 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à
25 une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu (820 mg ; 98 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 363,3 ; m/z = 364,2 (MH⁺)

RMN (^1H , 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1,36 (s, 9H), 3,15 (dd, 2H), 3,37 (dd, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,77 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Etape 4 : *tert*-butyl 2-{5-[(trifluoroacetyl)amino]-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate

- 5 A une solution de *tert*-butyl 2-({3-amino-6-[(trifluoroacetyl)amino]pyridin-2-yl}amino)ethylcarbamate (800 mg, 1 éq) dans le tétrahydrofuranne (50 ml) sont successivement additionnés le 3,4,5-triméthoxyphényl isothiocyanate (600 mg, 1,2 éq) et la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 4,6 g, 4 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 6 :4 à 3 :7) donne le composé attendu sous forme d'un solide crème (750 mg ; 62 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 554,5 ; m/z = 555,2 (MH⁺)

- 15 RMN (^1H , 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1,24 (s, 9H), 3,32 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,30 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

Etape 5 : *tert*-butyl 2-{5-amino-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate

- 20 Au *tert*-butyl 2-{5-[(trifluoroacetyl)amino]-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate (470 mg, 1 éq) dans le méthanol (32 ml) et l'eau (2 ml) est additionné le carbonate de potassium (1,17 g, 10 éq). Le mélange est chauffé au reflux pendant 26 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné d'eau (15 ml) et de dichlorométhane (50 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu (379 mg ; 97 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 458,5 ; m/z = 459,2 (MH⁺)

RMN (^1H , 400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1,31 (s, 9H), 3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 4,13 (t, 2H), 5,50 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Etape 6 : *tert*-butyl 2-{5-[(2-propylpentanoyl)amino]-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate

A une solution de *tert*-butyl 2-{5-amino-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate (37 mg, 1 éq) dans le dichlorométhane (2 ml) sont successivement additionnés la morpholino-méthylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 3,64 mmol/g ; 33 mg, 1,5 éq) et le 2-propylpentanoyl
10 chlorure (15 mg, 1,2 éq). Le mélange est agité 1 heure à une température voisine de 20° C puis filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 4 : 6 à 3 : 7) donne le composé attendu (34 mg ; 73 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 584,7 ; m/z = 585,3 (MH⁺)

15 RMN (^1H , 400 MHz, DMSO- d_6) : δ 0,86 (t, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,18-1,34 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,25 (t, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

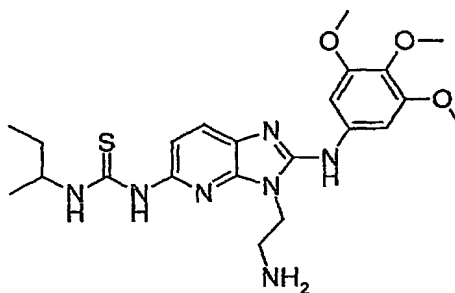
Etape 7 : chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoethyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl}-2-propylpentanamide

20 A une solution de *tert*-butyl 2-{5-[(2-propylpentanoyl)amino]-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate (30 mg) dans l'acétate d'éthyle (1 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4N, 1 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide
25 obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (29 mg, 97 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 485,2 ; m/z = 484,6 (MH⁺)

RMN (^1H , 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0,86 (t, 6H), 1,18-1,36 (m, 6H), 1,56 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,66 (t, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,49 (m, 3H), 10,58 (s, 1H).

Exemple D2 : *N*-{3-(2-aminoethyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo
[4,5-*b*] pyridin-5-yl}-*N'*-(*sec*-butyl)thiourea



Etape 1 : *tert*-butyl 2-{5-[[(*sec*-butylamino)carbonothioyl]amino]-
2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-
3-yl}ethylcarbamate

- 10 Une solution de *tert*-butyl 2-{5-amino-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*] pyridin-3-yl}ethylcarbamate préparé selon l'exemple D1 (37 mg, 1 équ) et de *sec*-butyl isothiocyanate (20 mg, 2 équ) dans le tétrahydrofuranne (3 ml) est chauffée au reflux pendant 17 heures puis refroidie à température ambiante et concentrée sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 4 :6 à 3 :7) donne le composé
15 attendu (30 mg ; 65 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 573,7 ; m/z = 574,2 (MH⁺)

- RMN (^1H , 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0,94 (t, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 4,25 (t, 2H), 4,30 (m, 1H),
20 6,90 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,04 (d, 1H).

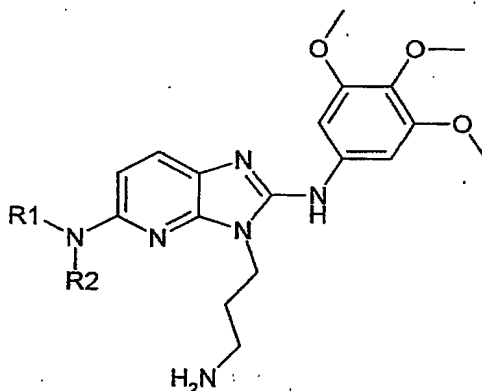
Etape 2 : chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoethyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*] pyridin-5-yl}-*N*-(*sec*-butyl)thiourea

- A une solution de *tert*-butyl 2-{5-[[(*sec*-butylamino)carbonothioyl]amino]-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}ethylcarbamate
5 (22 mg) dans l'acétate d'éthyle (1 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxanne (4*N*, 0,7. ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (20 mg, 91 % rendement).

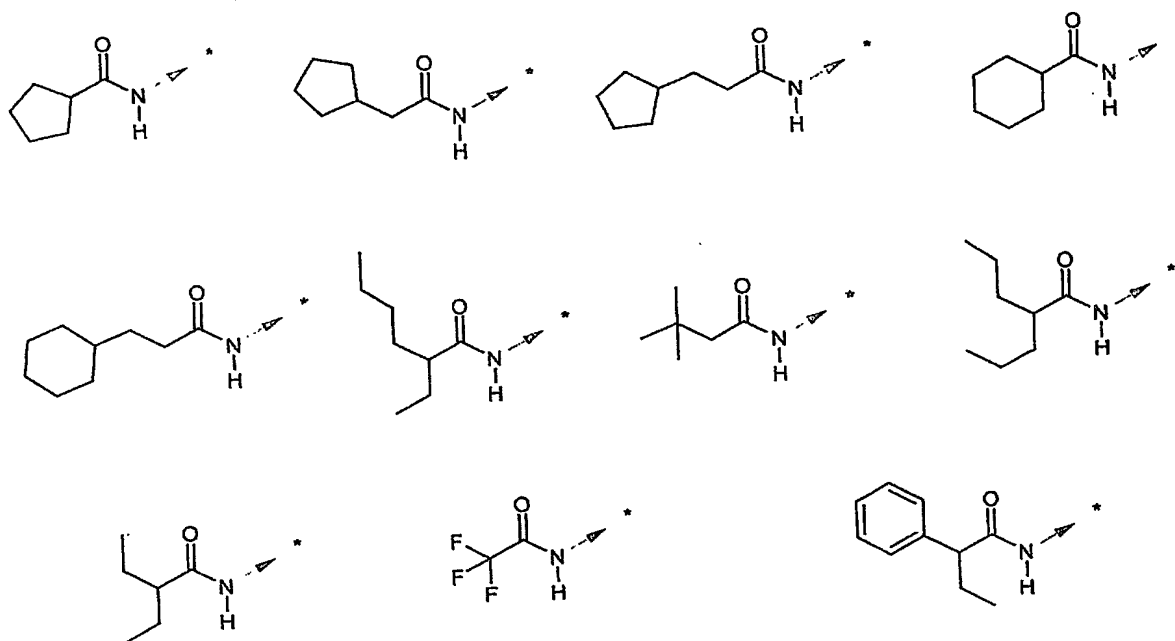
SM/CL : MM calculée = 473,6 ; m/z = 474,2 (MH⁺)

- 10 RMN (¹H, 400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 0,94 (t, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,53 (s, 3H), 10,50 (m, 1H), 10,60 (s, 1H).

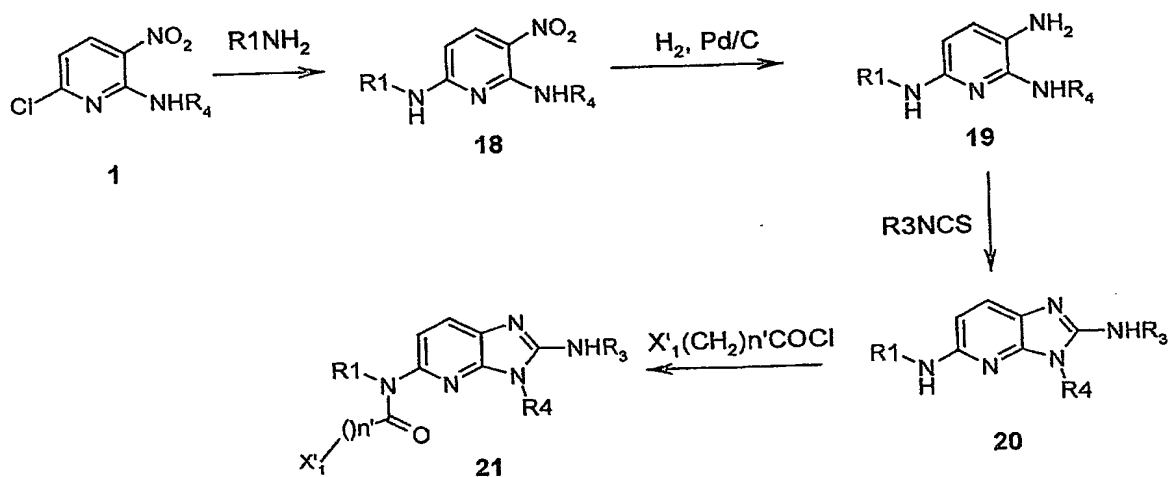
- Selon le schéma réactionnel D et selon la procédure décrite pour le chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoethyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*] pyridin-
15 5-yl}-2-propylpentanamide, les composés suivants ont été préparés :



dans lesquels R₁R₂N représente l'un des radicaux ci-après :



E. Préparation selon le schéma réactionnel E :



- 5 Comme décrit dans le schéma E, le dérivé chloré (1) préparé selon le schéma réactionnel A, peut réagir avec une amine primaire, en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire ou une base inorganique tel que le carbonate de potassium ou césium, dans un solvant aprotique polaire tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'HMPA à une température de 20-70° C pendant 2-18 heures
- 10 pour conduire au composé (18). La fonction nitro du composé (18) est réduite par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant

inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (19). Le dérivé (19) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (20). Alternativement, le dérivé (19) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (20). Le dérivé (20) peut réagir avec un chlorure d'acide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou tétrahydrofuranne en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire supportée ou non sur une résine, telle que la triéthylamine ou la résine morpholino-méthylpolystyrène, à une température de 0-40° C pendant 0,3-2 heures pour conduire à l'amide (21).

Les composés I de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I de la présente invention possèdent une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués tels que les états inflammatoires, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur neuropathique, mais également les troubles mentaux (l'anxiété, la dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les mélanomes). On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

La présente demande a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un produit de formule I telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables dudit produit de formule I, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

La présente demande a également pour objet l'utilisation des composés selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux tels que l'obésité, la cachexie et l'anorexie, des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression, de la douleur neuropathique, des désordres de l'activité sexuelle tels que les troubles de l'érection.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par intraveineuse.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

Partie expérimentale :

Les composés selon l'invention obtenus selon les procédures des exemples A, B, C, D et E précédemment décrites, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (tr) et leur pic moléculaire déterminé par spectrométrie de masse (MH+).

Pour la spectrométrie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source *electrospray* est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée. Un calibrage est effectué mensuellement entre les masses 80 et 1000 Da à l'aide d'un mélange calibrant d'iodure de sodium et d'iodure de rubidium en solution dans un mélange isopropanol/eau (1/1 Vol.)

Pour la chromatographie liquide, un système Waters incluant un dégazeur en ligne, une pompe quaternaire Waters 600, un injecteur plaque Gilson 233 et un détecteur UV Waters PAD 996, est utilisé.

Les conditions d'élution employées sont les suivantes :

15 Eluant A eau + 0,04 % acide trifluoroacétique
B acétonitrile

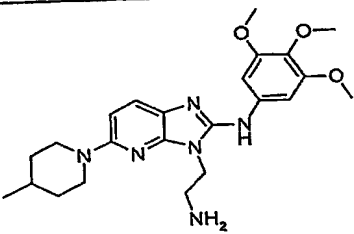
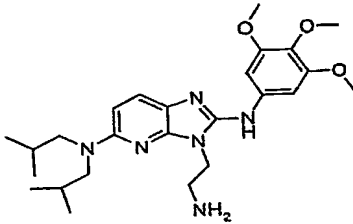
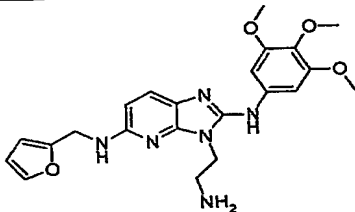
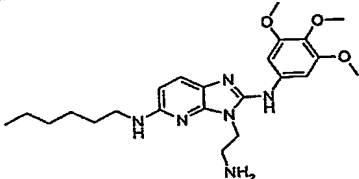
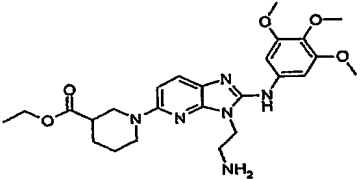
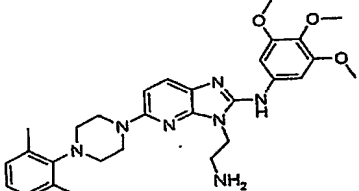
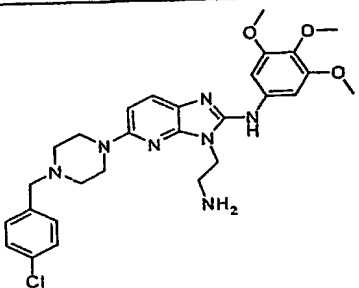
T (min)	A %	B %
1	95	5
8,5	5	95
10,5	5	95
10,6	95	5
14,9	95	5
15,0	95	5

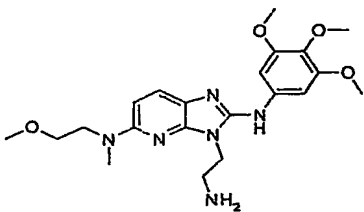
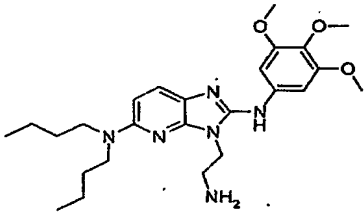
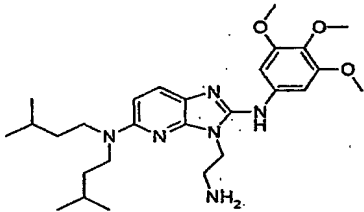
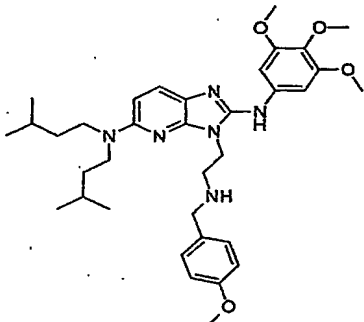
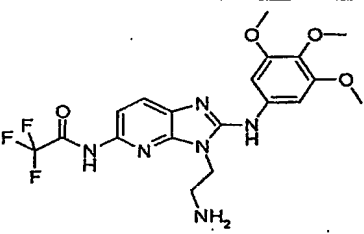
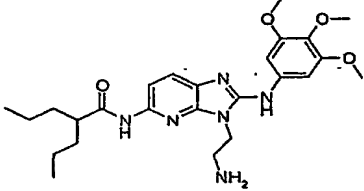
Débit : 1 ml/min

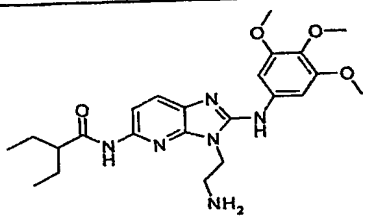
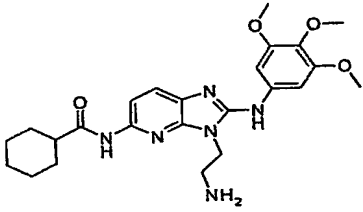
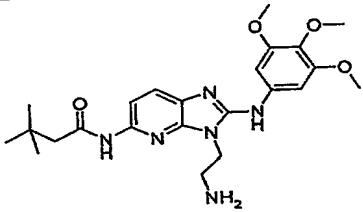
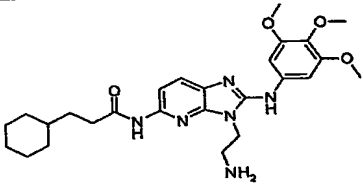
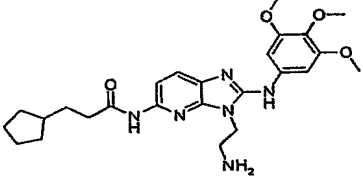
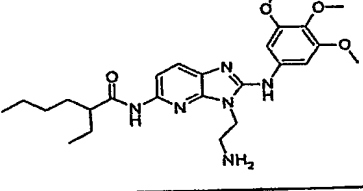
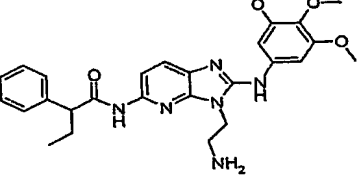
Injection : 10 µL

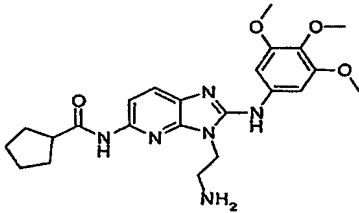
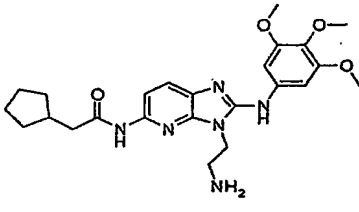
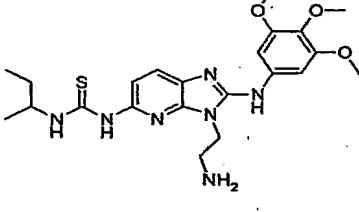
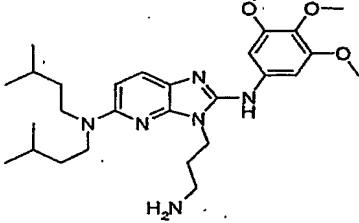
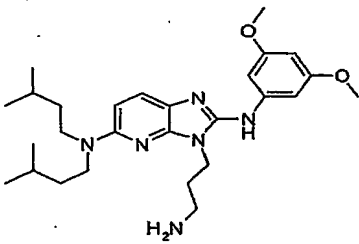
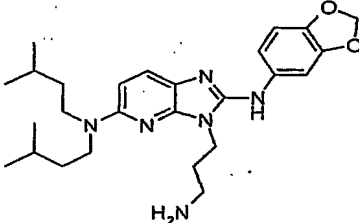
20 Colonne : Uptisphere ODS 3 µm 75*4,6 mm i.d

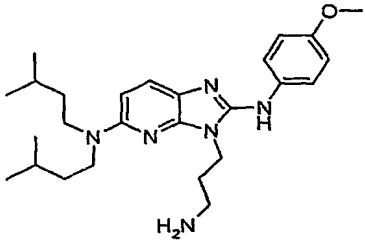
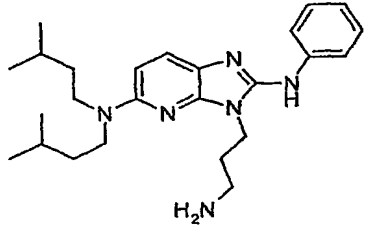
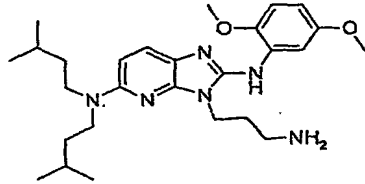
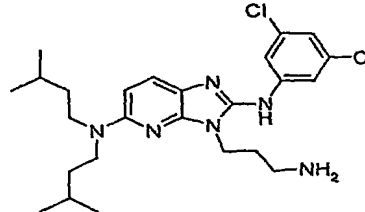
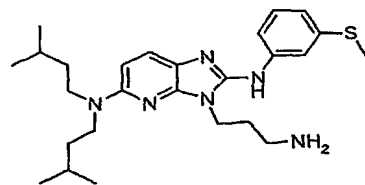
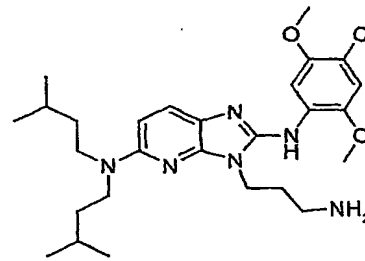
Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

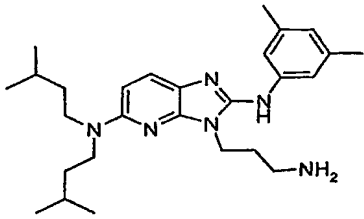
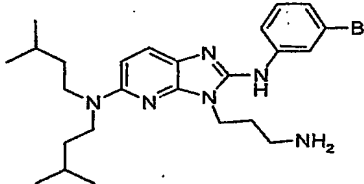
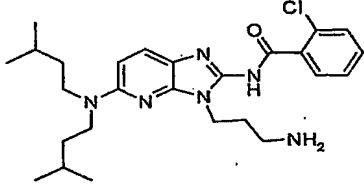
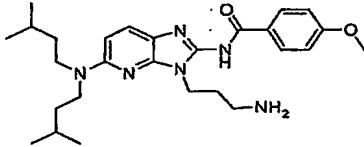
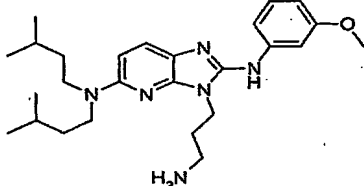
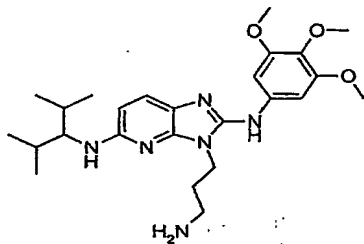
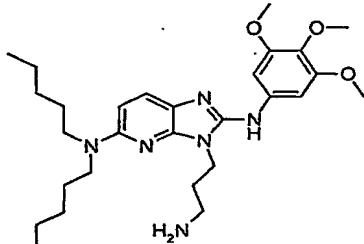
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
1		441,2	7,5
2		471,3	8,0
3		439,2	7,3
4		443,2	7,8
5		499,2	7,5
6		532,3	8,2
7		552,2	7,2

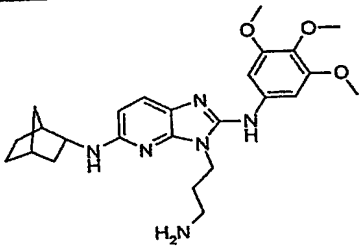
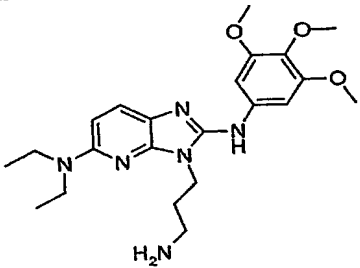
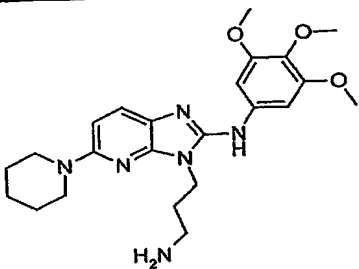
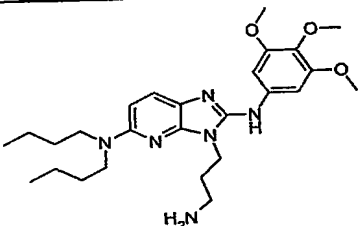
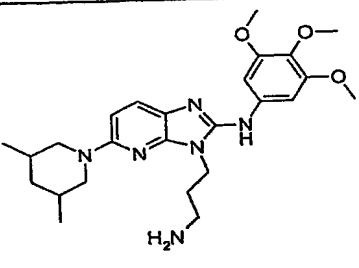
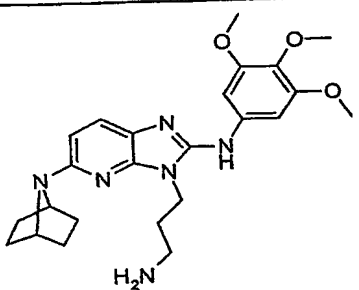
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
8		417,1	7,0
9		471,3	8,0
10		499,3	8,4
11		619,4	8,9
12		455,1	7,5
13		485,2	7,8

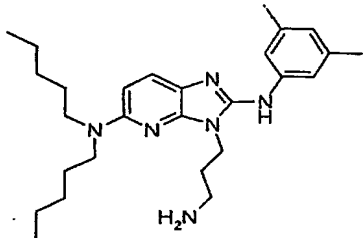
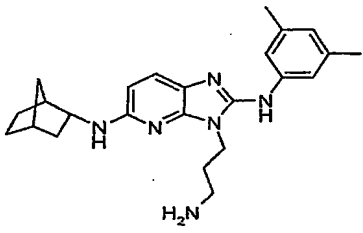
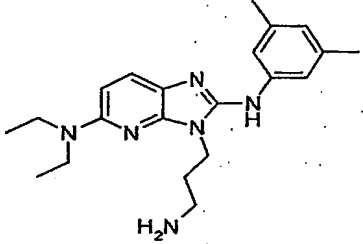
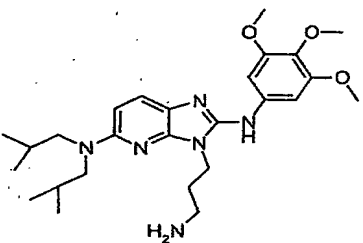
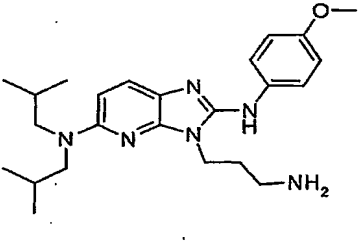
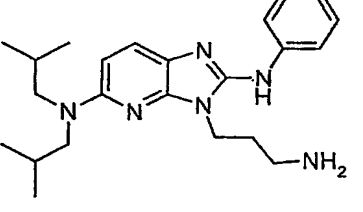
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
14		457,2	7,5
15		469,2	7,6
16		457,3	7,5
17		497,3	8,0
18		483,3	7,8
19		485,3	7,8
20		505,2	7,8

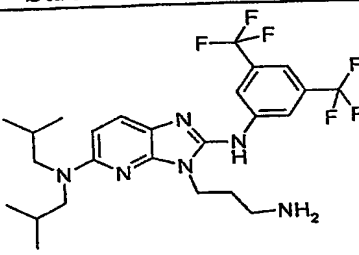
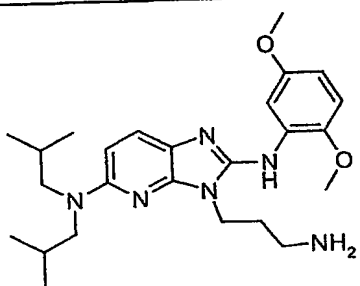
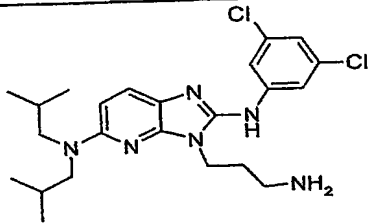
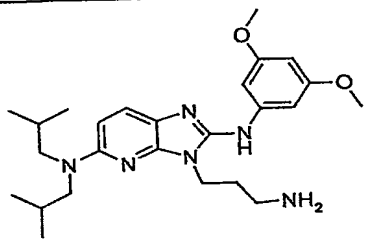
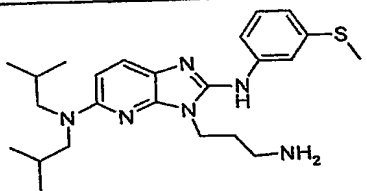
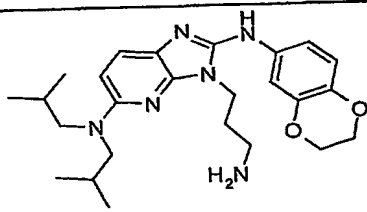
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
21		455,2	7,5
22		469,2	7,6
23		474,2	7,6
24		513,3	8,5
25		483,3	8,6
26		467,3	8,4

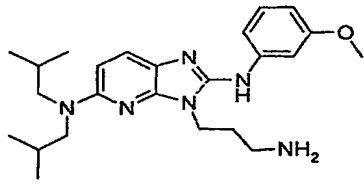
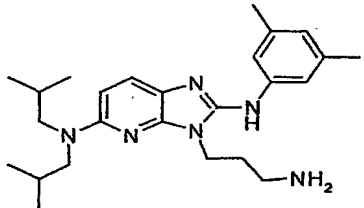
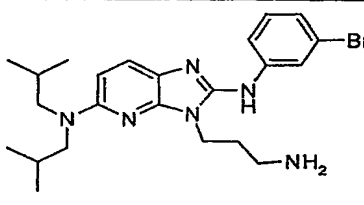
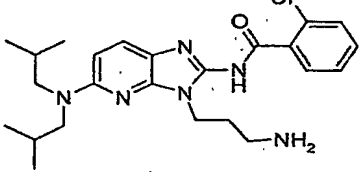
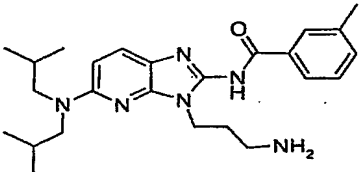
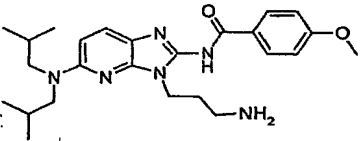
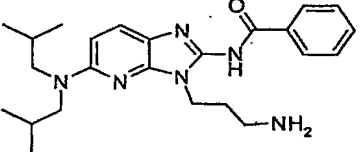
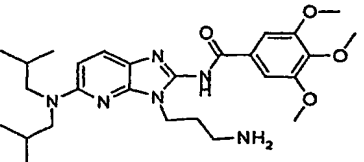
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
27		453,3	8,5
28		423,3	8,5
29		483,3	8,6
30		491,2	9,4
31		469,3	8,7
32		517,3	8,7

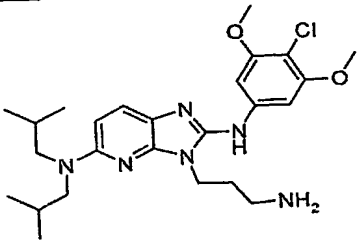
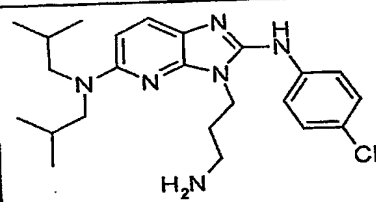
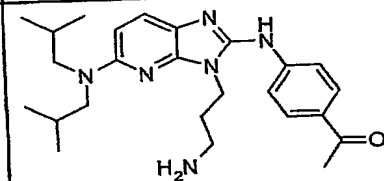
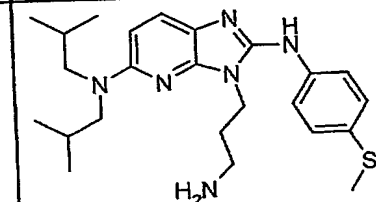
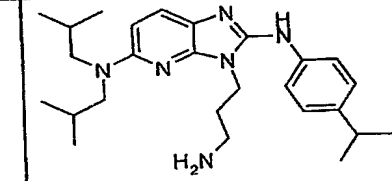
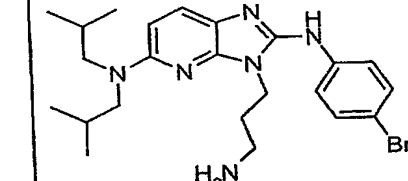
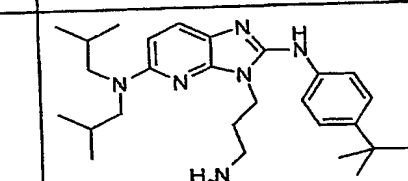
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
33		453,3	8,5
34		501,2	8,8
35		485,2	10,2
36		465,3	10,5
37		453,2	8,5
38		471,3	7,3
39		513,3	7,8

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
40		467,3	7,2
41		429,2	7,0
42		441,2	7,0
43		485,3	7,5
44		469,3	7,3
45		453,2	7,0

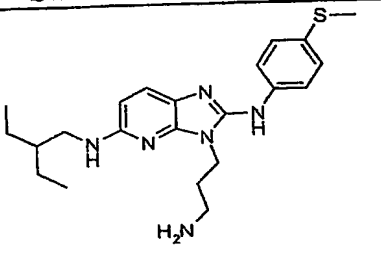
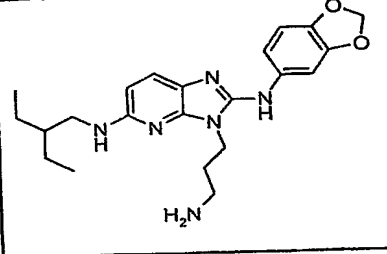
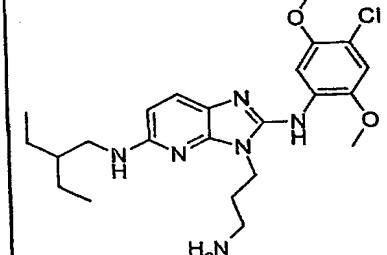
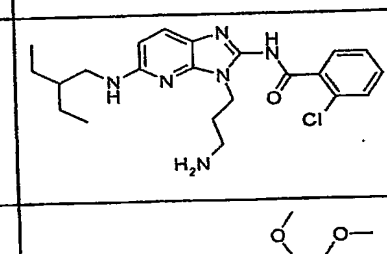
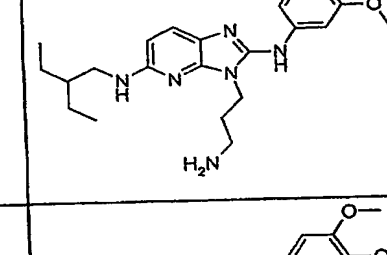
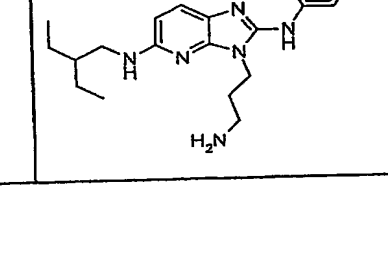
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
46		451,3	8,0
47		405,2	7,4
48		367,2	7,2
49		485,2	7,5
50		425,3	8,2
51		395,3	8,0

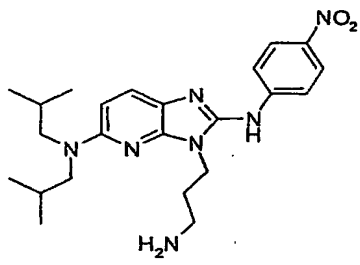
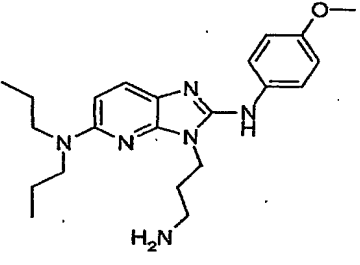
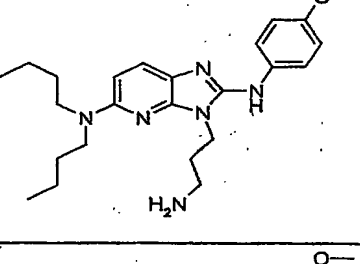
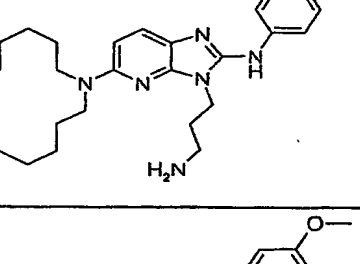
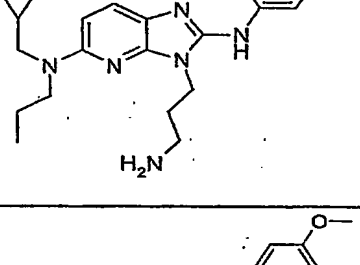
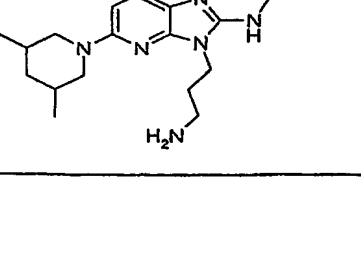
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
52		531,2	9,6
53		455,3	8,2
54		463,2	8,8
55		455,3	8,2
56		441,3	8,2
57		453,3	8,1

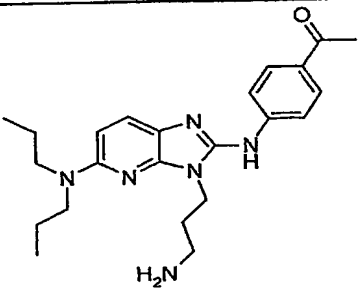
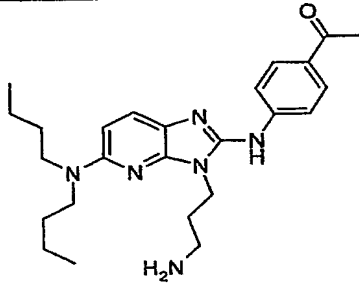
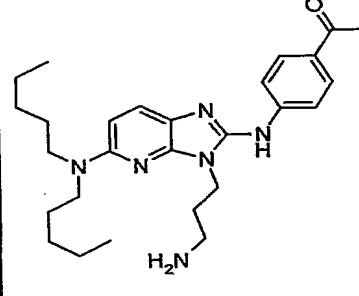
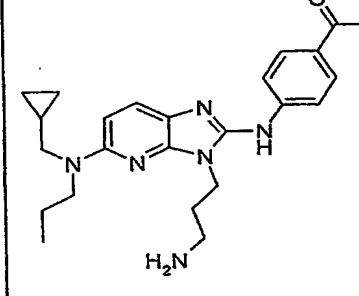
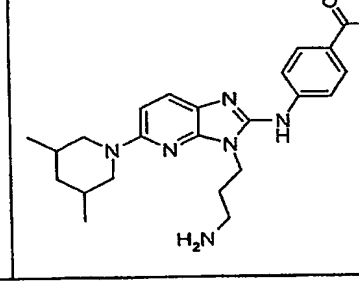
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
58		425,3	8,1
59		423,3	8,3
60		473,2	8,3
61		457,2	9,4
62		437,2	9,8
63		453,3	9,6
64		423,2	9,6
65		513,3	9,6

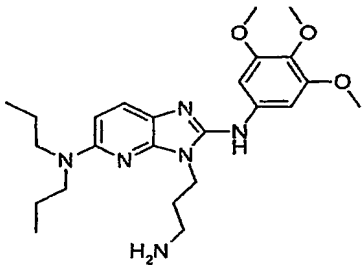
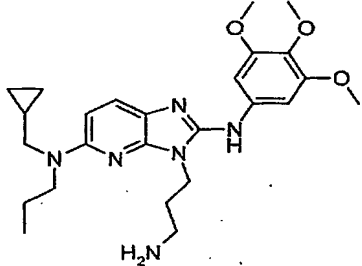
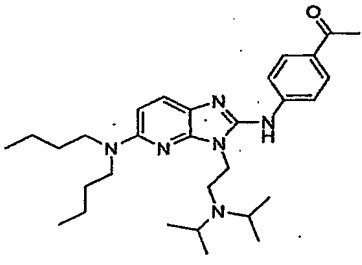
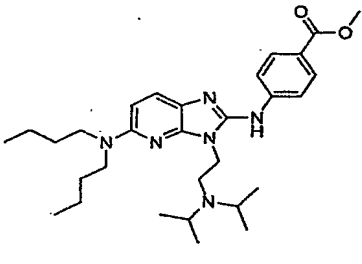
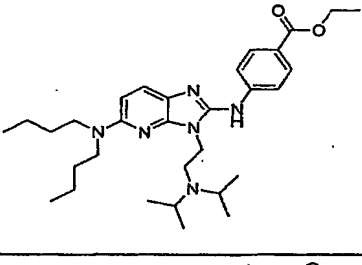
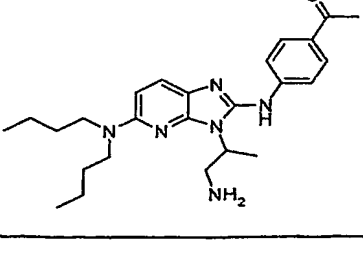
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
66		489,2	8,4
67		429,2	8,2
68		437,3	8,1
69		441,2	8,2
70		437,2	8,4
71		473,1	8,3
72		451,2	8,5

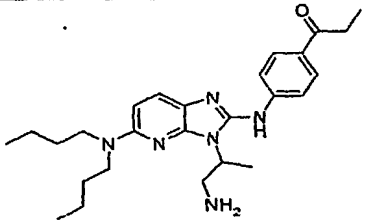
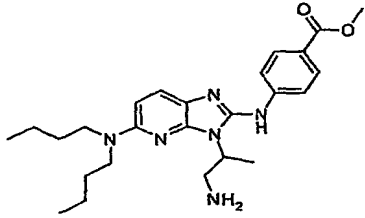
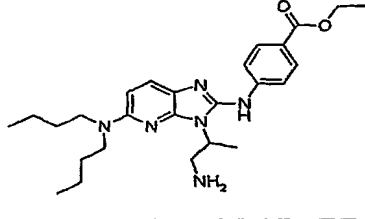
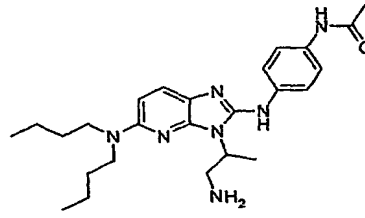
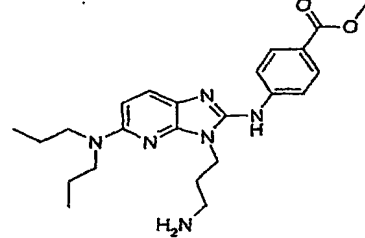
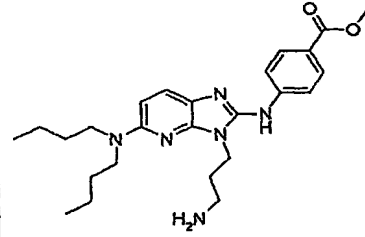
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
73		479,2	8,4
74		423,3	8,3
75		437,2	8,0
76		453,2	8,2
77		397,1	7,8
78		442,1	7,9
79		409,0	7,8

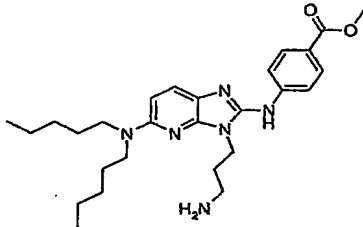
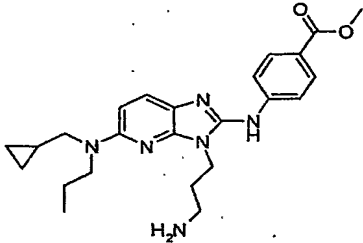
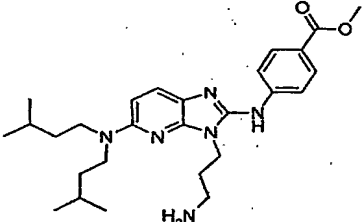
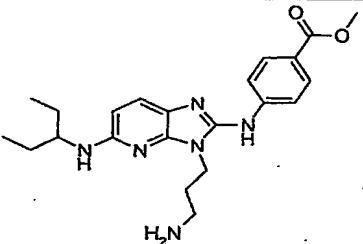
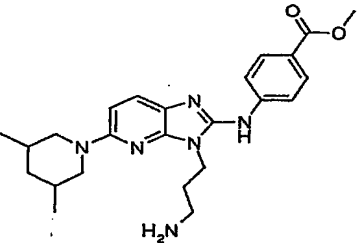
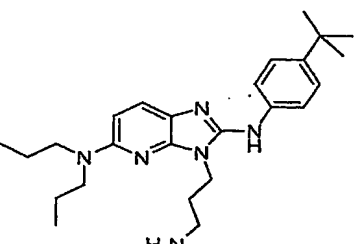
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
80		413,0	7,9
81		411,0	7,8
82		461,0	7,9
83		429,0	8,7
84		457,1	7,8
85		427,1	7,7

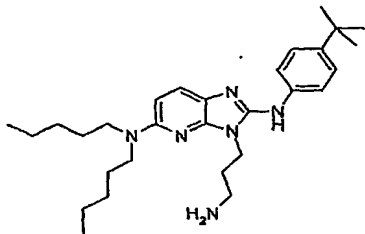
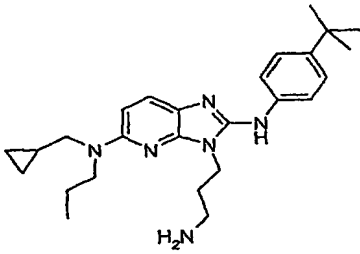
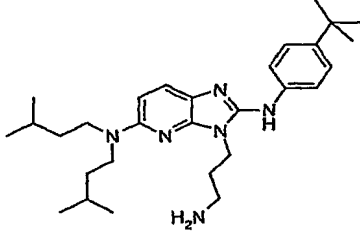
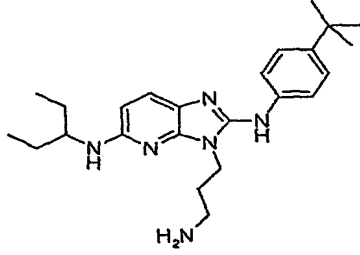
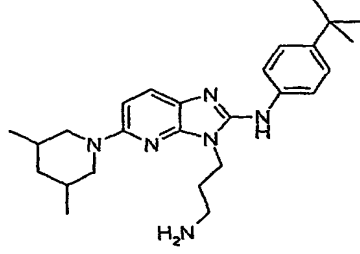
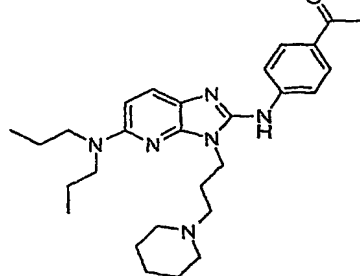
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
86		440,0	8,7
87		397,1	7,8
88		425,1	8,2
89		453,1	8,5
90		409,2	7,8
91		409,2	7,8

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
92		409,0	7,8
93		437,0	8,1
94		465,2	8,5
95		421,0	7,8
96		421,2	7,8

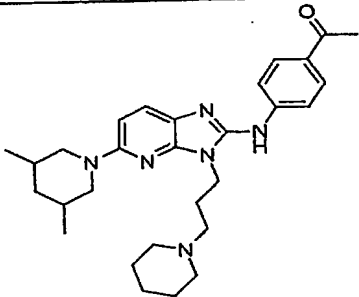
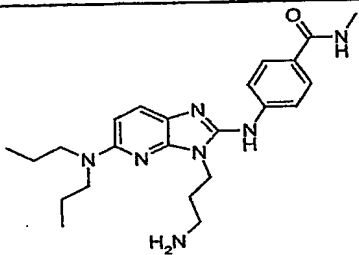
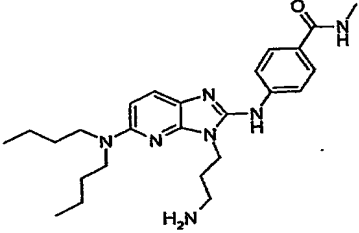
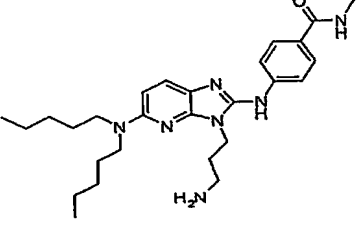
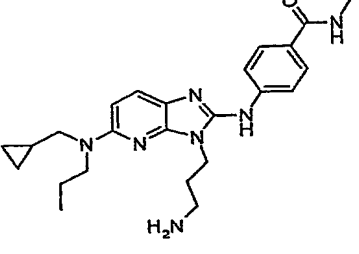
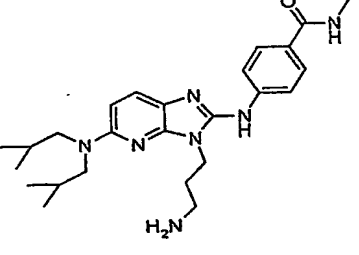
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
97		457,1	7,8
98		469,1	7,8
99		507,3	9,1
100		523,3	9,3
101		537,3	9,5
102		437,2	8,4

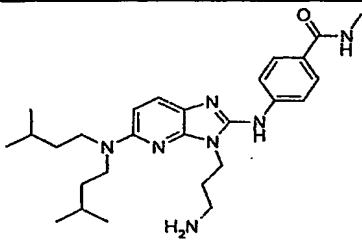
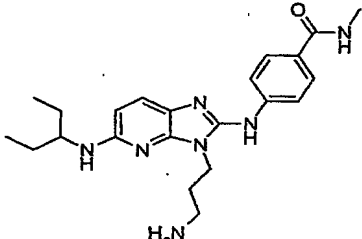
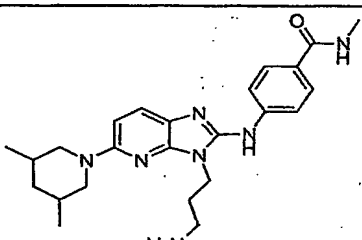
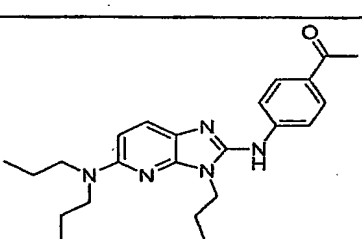
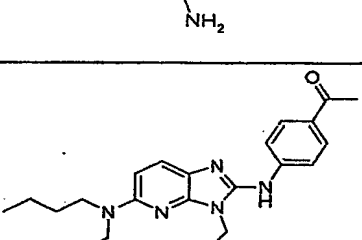
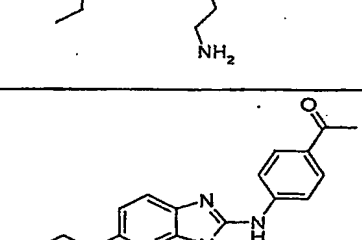
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
103		451,3	8,6
104		453,3	8,6
105		467,3	8,8
106		452,3	8,0
107		425,2	7,9
108		453,3	8,2

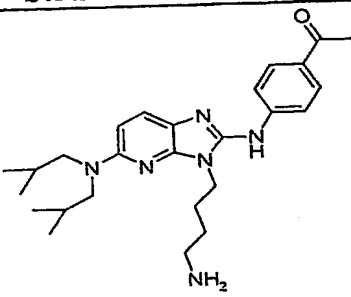
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
109		481,3	8,7
110		437,2	7,9
111		481,3	8,6
112		411,2	7,7
113		437,2	8,0
114		423,2	8,3

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
115		479,3	9,0
116		435,2	8,3
117		479,3	8,9
118		409,2	8,1
119		435,2	8,3
120		477,2	8,1

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
121		505,2	8,5
122		533,3	9,0
123		489,2	8,1
124		505,3	8,4
125		533,3	8,9

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
126		489,2	8,2
127		424,3	7,6
128		452,3	7,9
129		480,4	8,3
130		436,3	7,6
131		452,3	7,9

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
132		480,4	8,2
133		410,3	7,4
134		436,3	7,6
135		423,1	7,8
136		451,1	8,2
137		435,1	7,8

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] ⁺	tr (min)
138		451,2	8,1

Etude pharmacologique

L'affinité des composés de la présente invention pour les différents sous-types de récepteurs des mélanocortines a été mesurée selon les procédures analogues à celles décrites ci-après pour les récepteurs MC4.

Etude de l'affinité des composés pour les récepteurs MC4 des mélanocortines :

L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs MC4 est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de la [125 I]-[Nle⁴, D-Phe⁷]- α -MSH à des préparations membranaires de cellules CHO-K1 transfectées.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable les récepteurs MC4 humains sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum fœtal de veau, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont collectées avec 0,5 mM d'EDTA et centrifugées à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu salin avec tampon phosphate (PBS) et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39 000 g pendant 10 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans le milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 50 000 g pendant 10 min à 4° C. Les membranes obtenues dans ce dernier culot sont stockées à -80° C.

La mesure de l'inhibition compétitive de la liaison de la [125 I]-[Nle⁴, D-Phe⁷]- α -MSH sur les récepteurs MC4 est effectuée en duplicats à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (50 μ g de protéines/puits) sont incubées avec la [125 I]-[Nle⁴, D-Phe⁷]- α -MSH (0,5 nM) pendant 90 min à 37° C dans un milieu tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, comprenant 0,2 % d'albumine bovine de sérum (BSA), 5 mM de MgCl₂, et 0,1 mg/ml de bacitracine.

La [125 I]-[Nle⁴, D-Phe⁷]- α -MSH liée est séparée de la [125 I]-[Nle⁴, D-Phe⁷]- α -MSH libre par filtration à travers des plaques de filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) pré-imprégné avec 0,1 % de polyéthylèneimine (P.E.I.), en utilisant un

Filtermate 196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 à 0-4° C et la radioactivité présente est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1 μ M de Nle⁴, D-Phe⁷- α -MSH) de la liaison totale. Les données sont analysées par régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition (K_i) sont déterminées.

L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs MC4 des composés de la présente invention a été déterminée en mesurant la production d'AMP cyclique par les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur MC4.

Mesure de la production d'AMP cyclique intracellulaire via les récepteurs MC4 :

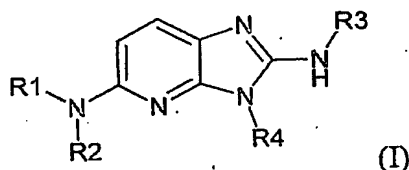
Les cellules CHO-K1 exprimant les récepteurs MC4 des mélanocortines sont cultivées dans des plaques à 384 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10 % de sérum fœtal de veau et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont lavées 2 fois avec 50 μ l de milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA et 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX).

Pour mesurer l'effet agoniste d'un composé, les cellules sont incubées pendant 5 min à 37° C en présence de 0,5 mM d'IBMX, puis le composé est ajouté à des concentrations comprises entre 0,1 nM et 10 μ M en duplicats pendant 20 min à 37° C. L'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée de Nle⁴, D-Phe⁷- α -MSH à 0,3 nM et du composé à tester, à des concentrations comprises entre 0,1 nM et 10 μ M en duplicats pendant 20 min à 37° C.

Le milieu réactionnel est éliminé et 80 μ l de tampon de lyse sont ajoutés. Le taux d'AMP cyclique intracellulaire est mesuré par un test de compétition avec de l'AMP cyclique fluorescent (CatchPoint, Molecular Devices).

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I)



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8) alkyle éventuellement substitué par hydroxy ; (C_2-C_6) alkényle, un bicycloalkyle ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$ ou $-X-(CH_2)_{n'}-X'_1$;

X représente $-C(O)-$ ou $-C(S)-NH-$;

X_1 représente un radical (C_1-C_6) alkoxy, (C_3-C_7) cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux (C_3-C_7) cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_{n_1}-V_1-Y_1$, halo, nitro et cyano ;

V_1 représente $-O-$, $-S-$ ou une liaison covalente ;

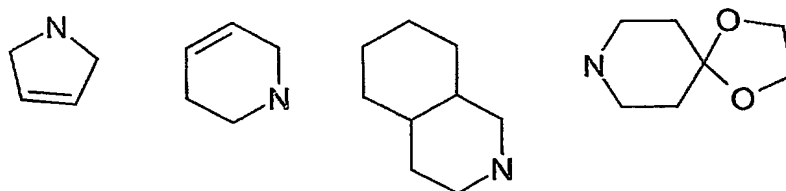
Y_1 représente un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, ou aryle ;

n et n' représente un entier de 0 à 6 et n_1 un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy) ;

X'_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_3-C_7) cycloalkyle ; ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis

parmi : halo, nitro, cyano, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)hydroxyalkyle, (C₁-C₆)alkoxy-carbonyle, -(CH₂)_n-A, -C(O)-NV₁'Y₁', et hétérocycloalkyle ; ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un radical de formule :



V₁' et Y₁' représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle ;

A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

n" représente un entier de 0 à 2 ;

R₃ représente -(CH₂)_p-Z₃ ou -C(O)-Z'₃

Z₃ représente un radical (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alkényle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-carbonyle, (C₁-C₆)alkyl-amino-carbonyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

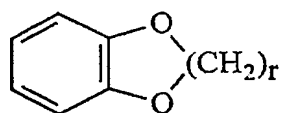
les radicaux (C₃-C₇) cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C₁-C₆)alkyle identiques ou différents,

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, azido ou -(CH₂)_p-V₃-Y₃ ;

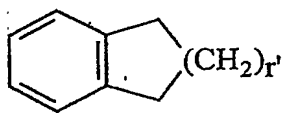
V_3 représente $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$, $-NH-C(O)-NR'_3-$ ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien Z_3 représente un radical de formule



$r=1, 2$



$r'= 1, 2$

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$;

V'_3 représente $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR'_3-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-C(O)-NR'_3-$ ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle ou (C_1-C_6) alkoxy ;

p , p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6) alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6) alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8) alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_1-C_8) alkyle, (C_2-C_6) alkényle ; (C_3-C_7) cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants

(C₁-C₆)alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle, aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : -(CH₂)_s-V₄-Y₄, halo et nitro ;

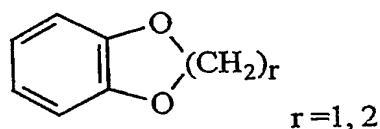
V₄ représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, -NV₄'- ou une liaison covalente ;

Y₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V₄' représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle ;

s" représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z₄ représente un radical de formule



s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R₁ et R₂ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₈)alkyle, un bicycloalkyle ou un radical de formule -(CH₂)_n-X₁ ou -X-(CH₂)_n-X'₁ ;

X représente -C(O)- ou -C(S)-NH- ;

X₁ représente un radical (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle ou hétéroaryle ;

X'₁ représente l'atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, (C₃-C₇)cycloalkyle ou aryle ;

ou bien R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy-carbonyle et -(CH₂)_n-A ;

A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisi parmi : halo et (C₁-C₆)alkyle ;

n'' représente un entier de 0 à 3 ;

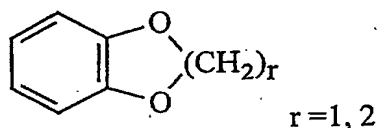
R₃ représente -(CH₂)_p-Z₃ ou -C(O)-Z'₃

Z₃ aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et -(CH₂)_{p'}-V₃-Y₃ ;

V₃ représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NR'₃- ou une liaison covalente ;

Y₃ représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien Z₃ représente un radical de formule



Z'₃ représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et -(CH₂)_{p''}-V'₃-Y'₃ ;

V'₃ représente -O- ou une liaison covalente ;

Y'₃ représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C₁-C₆)alkyle ;

R'₃ représente l'atome d'hydrogène ;

p, p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R₄ représente un radical de formule -(CH₂)_s-R'₄

R'₄ représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule -NW₄W'₄

W₄ représente l'atome d'hydrogène ou (C₁-C₈)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_1-C_8) alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

$-(CH_2)_{s''}-V_4-Y_4$;

V_4 représente -O- ;

Y_4 représente un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

s'' représente un entier de 0 à 4 ;

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier,

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le radical cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle et cyclohexyle ; et/ou le radical bicycloalkyle est le bicyclo[2,2,1]heptane ; et/ou le radical hétéroaryle est le radical furyle ; et/ou le radical aryle est le radical phényle ; et/ou l'hétérobicycloalkyle est le 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane ; et/ou l'hétérocycloalkyle est choisi parmi pipéridine et pipérazine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8) alkyle ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

X_1 représente un radical (C_3-C_7) cycloalkyle ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants (C_1-C_6) alkyle identiques ou différents ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier

5. Composé selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisé en ce que

R_3 représente $-(CH_2)_p-Z_3$

Z_3 représente un radical (C_1-C_6) alkoxy-carbonyle, (C_1-C_6) alkyl-amino-carbonyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : nitro et $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$;

V_3 représente $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$ ou $-NH-C(O)-NR'_3-$;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

p et p' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

6. Composé selon l'une des revendications 1, 4 ou 5, caractérisé en ce que

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6) alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8) alkyle ;

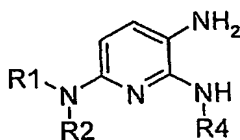
W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_7) cycloalkyle ;

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier

7. Composé selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que le cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle et cyclohexyle ; et/ou l'hétérocycloalkyle est choisi parmi : pyrrolidine, pipéridine, morpholine et pipérazine.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 ont la signification indiquée dans la revendication 1, par un isothiocyanate de formule générale $R_3N=C=S$ dans lequel R_3 a la signification indiquée dans la revendication 1, en présence de diisopropylcarbodiimide, ou de résine *N*-cyclohexylcarbodiimide ou d'oxyde de mercure (II) jaune en présence de soufre, pendant une durée de 3 à 48 heures, dans un solvant protique ou aprotique.

9. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 7, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux tels que l'obésité, la cachexie et l'anorexie, des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression, de la douleur neuropathique, des désordres de l'activité sexuelle tel que les troubles de l'érection.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ **0 825 83 85 87**
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235°03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS Cas 333 - AB/CG
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 03924
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Nouveaux dérivés d'imidazo-pyridine et leur utilisation en tant que médicament		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société par Actions Simplifiée 42 rue du Docteur Blanche F-75016 PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	POITOUT
	Prénoms	Lydie
Adresse	Rue	2 rue Anatole France
	Code postal et ville	91412 7101 LE KREMLIN BICÊTRE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	BRAULT
	Prénoms	Valérie
Adresse	Rue	5 rue de la Ferme de Belleville
	Code postal et ville	91111 9101 GIF-SUR-YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	SACKUR
	Prénoms	Carole
Adresse	Rue	11 rue Jean Beausire
	Code postal et ville	75151 01014 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS Cas 333 - AB/CG
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0303924
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Nouveaux dérivés d'imidazo-pyridine et leur utilisation en tant que médicament		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société par Actions Simplifiée 42 rue du Docteur Blanche F-75016 PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		ROUBERT
Prénoms		Pierre
Adresse	Rue	16 rue Sarrette
	Code postal et ville	75014 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		PLAS
Prénoms		Pascale
Adresse	Rue	1 Clos de la Marquise
	Code postal et ville	91210 CHATILLON
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 28 mars 2003 André BOURGOUIN, Mandataire		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PCT/FR2004/000785



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**